

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000年12月14日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75122 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 307/46, 307/68, 307/58, 249/10, 405/04, 405/06, A61K 31/4196, A61P 31/18

杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03456

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000年5月29日 (29.05.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/155503 1999年6月2日 (02.06.1999) JP
特願平11/230305 1999年8月17日 (17.08.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 上仲正朗 (UENAKA, Masaaki) [JP/JP], 長井正彦 (NAGAI, Masahiko) [JP/JP], 遠藤 毅 (ENDO, Takeshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 河田孝三 (KAWATA, Kyoza) [JP/JP]; 〒660-0813 兵庫県尼崎市

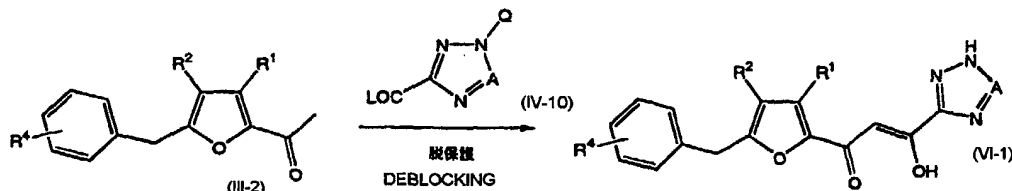
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED PROPENONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規な置換プロペノン誘導体の製造法



(57) Abstract: Industrial and commercial processes for the preparation of 2-acyl-5-benzylfuran derivatives, 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid ester derivatives or propenone derivatives having an anti-HIV activity; and useful crystals of the derivatives. A...deblocking: (III-2), (IV-10), (VI-1), wherein R¹, R² and R⁴ are each independently hydrogen or the like; A is CR⁶ or N; R⁶ is hydrogen or the like; Q is a protecting group; and L is a leaving group.

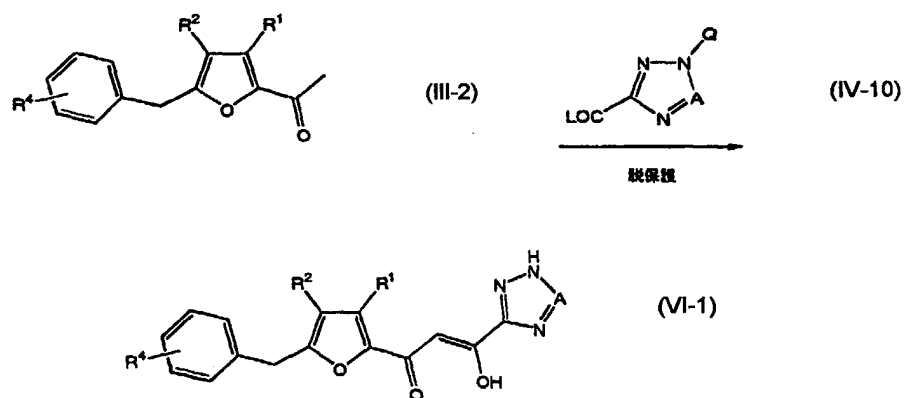
[続葉有]

WO 00/75122 A1



(57) 要約:

2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体、1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体、および抗HIV活性を有するプロベノン誘導体の工業的かつ商業的な製造法、およびその有用な結晶を見出した。



(式中、R¹、R²、およびR⁴はそれぞれ独立して水素等を表わし、AはCR⁶またはNを表わし、R⁶は水素等を表わし、Qは保護基を表わし、Lは脱離基を表わす)

明細書

新規な置換プロペノン誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、新規な置換プロペノン誘導体の製造法およびその結晶に関する。詳しくは、新規な置換プロペノン誘導体、その中間体である 2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体および 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法に関する。

10

背景技術

2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体に類似する化合物である 2-アシル-5-アルキルフラン誘導体は、2-アルキルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応によりアシルを導入することによって製造できることが知られている（特公
15 平 7-78056、特公平 7-78056、特開平 61-53275）。

また、2-アルキルフラン誘導体は、フラン誘導体にフリーデルクラフツ反応によりアルキルを導入することによって製造できることが知られている（Chem. France. 1962, 1166）。

しかし、これらの文献には、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造法
20 は記載されていない。

一方、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸の製造法として、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸のアミノ基をジアゾ基に変換し、いったんジアゾニウム塩を単離し、次いで還元する方法が知られている。

25 還元法としては、①次亜リン酸ナトリウム(NaH_2PO_2)と濃塩酸(HCl)で 15℃以下で還元する方法(Khim. Geterotsikl. Soedin., 1967, 180-183)および②メタノ

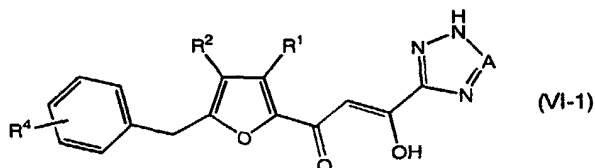
ール中で45～50℃に加温して還元する方法(Khim. Geterotsikl. Soedin., 1965, 624-626)が知られている。

また、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾールの脱アミノ法として、ジアゾ化と還元を同時に行う方法が知られている(J. Am. Chem. Soc. 76, 290, 1954)。

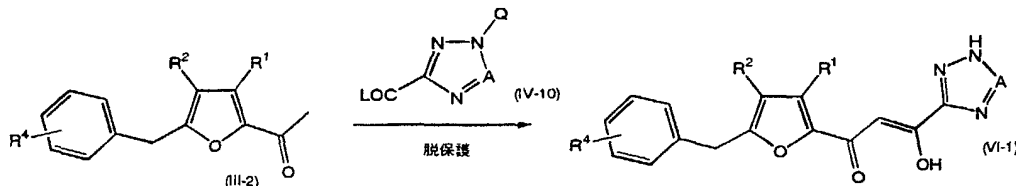
- 5 また、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステルの別の製造法として、アシルアミドラゾンを融点以上(150℃～200℃)に加熱して閉環し、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステルを製造する方法が知られている(Collect. Czech. Chem. Commun., 49, 1984, 2492-2495, J. Heterocyclic Chem., 25, 651-654, 1998)。しかし、前者の文献には、多量の環化は、生成する水を除くため、減圧下で融点以上に加熱して行なわなければならない旨の記載がある。

発明の開示

式(VI-1)：



- 15 (式中、R¹、R²、およびR⁴はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わし、AはC、R⁶またはNを表わし、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールを表わす。)で示される化合物は、HIVのインテグラーゼを阻害することにより、抗HIV活性を発揮する。
- 20 式(VI-1)で示される化合物は、以下の方法で合成することができる。



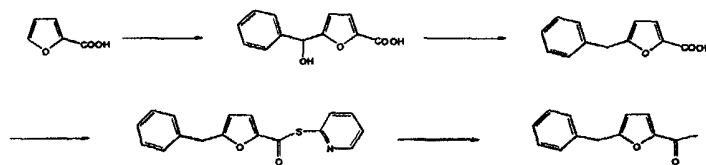
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 A は前記と同意義であり、 Q は保護基を表わし、 L は脱離基を表わす)

従って、式(VI-1)で示される化合物の合成中間体である2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体および1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体は、有用な化合物であり、工業的かつ商業的に製造する必要がある。

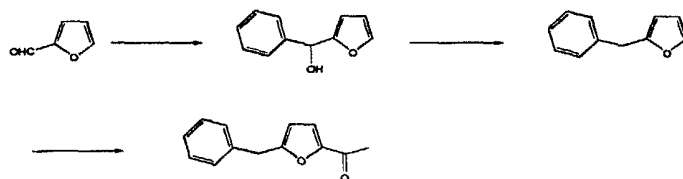
まず、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造法について記載する。

2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造としては、例えば、以下の方法が考えられる。

10 (X法)



(Y法)



(式中、環上の水素は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、および/またはハロゲンで置換されていてもよい)

(X法)は、2-フロイックアシッドを出発原料として、ベンズアルデヒドとカップリングし、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、カルボキシを2-ピリジンチオエステルとし、メチルマグネシウムブロミドを反応させ、2-アセチル-5-ベンジルフランを製造する方法である。この方法では、カルボキシをアセチルに変換するのに、最終的に不要である2-ピリジンチオエステルを経由する必要がある。

(Y法)は、フルフラールを出発原料として、フェニルマグネシウムブロミドを反応させ、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、フリーデルクラフツ反応を行い、2-アセチル-5-ベンジルフランを製造する方法である。この方法の最終工程では、フリーデルクラフツ反応を用いる必要があり、フリーデルクラフツ反応は酸性条件下で行う必要がある。しかし、酸性条件下では、2-ベンジルフランは不安定であり、収率良く2-アセチル-5-ベンジルフランを製造することができない。

また、(X法)、(Y法)ともに、工程数、試薬数が多く、工業的かつ商業的に2-アセチル-5-ベンジルフラン誘導体を製造することができない。

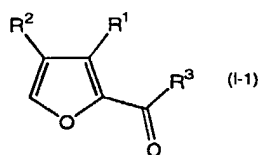
10

本発明者らは、上記(X法)および(Y法)の問題点を解決し、2-アシルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応を行うことによって、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体を、工業的かつ商業的に製造することができることを見出した。

15

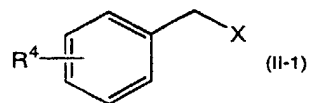
すなわち、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体に関する本発明は、

A-1) 式(I-1) :



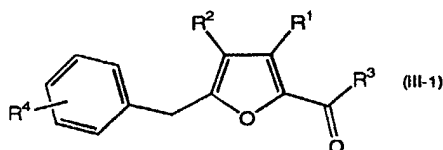
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わし、 R^3 は置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアルコキシを表わす)

で示される化合物に、式(II-1) :



(式中、 R^4 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わし、 X はハロゲンを表わす)

で示される化合物を、ルイス酸の存在下で反応させることを特徴とする、式 (I I - 1) :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法、

A - 2) 反応溶媒が塩化メチレンである上記 A - 1) 記載の製造法、

A - 3) 反応溶媒が水である上記 A - 1) 記載の製造法、

10 A - 4) R^3 がメチルである上記 A - 1) ~ A - 3) のいずれかに記載の製造法、

A - 5) R^1 および R^2 が水素である上記 A - 1) ~ A - 4) のいずれかに記載の製造法、

15 A - 6) R^4 が4-フルオロである上記 A - 1) ~ A - 5) のいずれかに記載の製造法、
に関する。

次に、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法について記載する。

20 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸の製造法において、従来技術のようにジアゾニウム塩をいったん単離して次いで還元する方法は、ジアゾニウム塩を多量に処理する必要が生じ爆発する危険性があり、工業的に行うには問題がある。

また、アシルアミドラゾンの閉環によって1, 2, 4-トリアゾール-3-カ

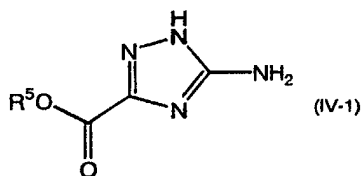
ルボン酸エステルを得る方法においても、融点以上に加熱することが必要であり、上記同様、工業的に行うには問題がある。

そこで、本発明者らは、上記の問題を解決し、以下に示す工業的製造に適した 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法を見出した。

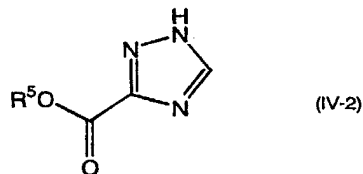
5

すなわち、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体に関する本発明は、

B-1) 還元剤の存在下、式 (IV-1) :



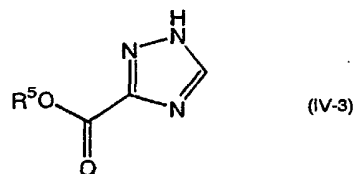
- 10 (式中、R⁵は水素または置換されていてもよいアルキルである)で示される化合物を亜硝酸アルカリ金属または亜硝酸アルカリ土類金属と反応させることを特徴とする式 (IV-2) :



(式中、R⁵は前記と同意義である)で示される化合物の製造法、

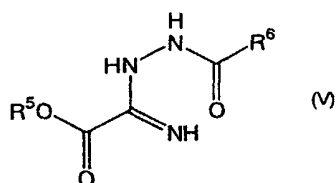
- 15 B-2) 還元剤として次亜リン酸の存在下、式 (IV-1) で示される化合物を亜硝酸アルカリ金属と反応させることを特徴とする上記 B-1) 記載の製造法、
 B-3) 少量のアルコールを添加して行う上記 B-1) または B-2) 記載の製造法、
 B-4) R⁵が水素である上記 B-1) ~ B-3) のいずれかに記載の製造法、
 20 B-5) 上記 B-4) 記載の方法により、1, 2, 4-トリアゾール-3-カ

ルボン酸を得、次いでエステル化することを特徴とする式 (IV-3) :



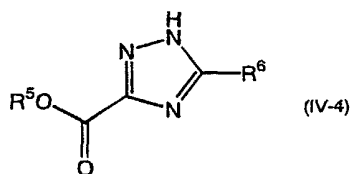
(式中、 R^5 は置換されていてもよいアルキルである)で示される化合物の製造法、

5 B-6) 式 (V) :



(式中、 R^5 は水素または置換されていてもよいアルキル、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を、トリアルキルオルソエステルまたは酸触媒存在下で閉環させること

10 を特徴とする式 (IV-4) :



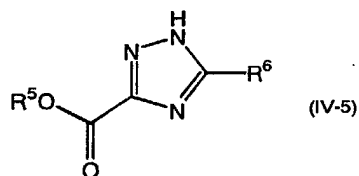
(式中、 R^5 および R^6 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法、

B-7) R^5 が置換されていてもよいアルキルである上記B-6)記載の製造法、

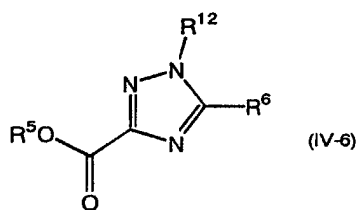
15 B-8) R^5 が置換されていてもよいアルキルであり、 R^6 が水素である上記B-6)記載の製造法、

B-9) 上記B-1)~B-3)、B-5)~B-8)のいずれかに記載の方

法により、式 (IV-5) :

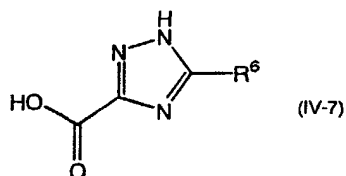


(式中、 R^5 は置換されていてもよいアルキル、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^7X (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、またはホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式 (IV-6) :

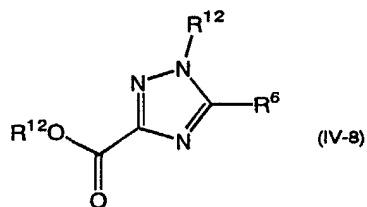


(式中、 R^5 および R^6 は前記と同意義、 R^{12} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである)で示される化合物の製造法、

B-10) 上記B-4)またはB-6)記載の方法により、式 (IV-7) :



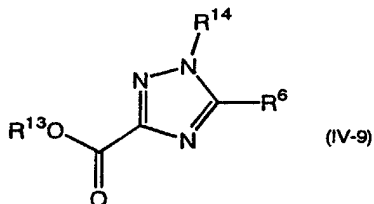
- (式中、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^7X (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、またはホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式 (IV-8) :



- (式中、 R^6 は前記と同意義、 R^{12} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである)で示される化合物の製造法、
- B-11) 式： R^7X (式中、 R^7 はトリチルである)で示される化合物を反応させることを特徴とする上記B-9)またはB-10)記載の製造法、
- B-12) 式： $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 と R^{10} が一緒になってトリメチレンであり、 R^9 および R^{11} が水素である)で示される化合物を反応させることを特徴とする上記B-9)またはB-10)記載の製造法、

B-13) 式: $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 および R^9 がメチルであり、 R^{10} および R^{11} が水素である)で示される化合物を反応させることを特徴とする上記B-9)またはB-10)記載の製造法、

B-14) 式(IV-9):



(式中、 R^6 は水素またはアルキル、 R^{13} はアルキル、式: $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、またはアルコキシメチルである)で示される基、式: $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素またはアルキル、または

10 R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチル、 R^{14} は式: $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式: $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである。但し、 R^6 が水素、 R^{13} がメチル、かつ R^{14} がトリチルである場合、 R^6 が水素、

15 R^{13} がメチル、かつ R^{14} がテトラヒドロピラン-2-イルである場合、および R^6 が水素、 R^{13} がエチル、かつ R^{14} がトリチルである場合を除く。)で示される化合物、

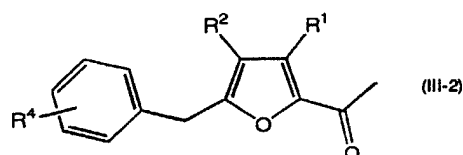
B-15) R^6 が水素であり、 R^{13} がメチルまたはエチルであり、 R^{14} がテトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、

20 ル、N、N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-メチル)エチル、(1-エトキシ)エチル、(1-エトキシ-1-メチル)エチル、(1-n-プロポキシ)エチル、(1-n-ブトキシ)エチル、または(1-イソブトキシ)エチルである上記B-14)記載の化合物、

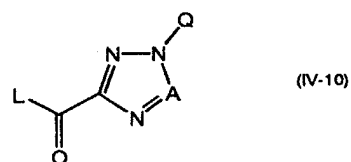
に関する。

また、上記 A) および／または B) に記載された製造法を使用した置換プロペノン誘導体に関する本発明は、

- 5 C-1) 上記 A-4) 記載の方法により式 (III-2) :

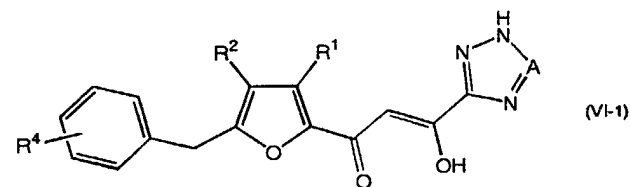


(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わす) で示される化合物を得、該式 (III-2) で示される化合物に、式 (IV-10) :



10

(式中、A は CR^6 または N を表わし、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、Q は保護基を表わし、L は脱離基を表わす) で示される化合物を、塩基の存在下反応させ、次いで Q を脱保護することを特徴とする、式 (VI-1) :

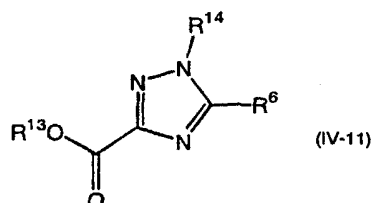


15

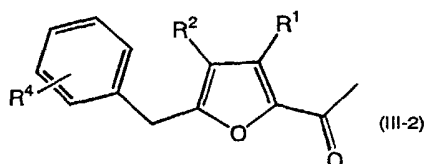
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および A は前記と同意義である) で示される化合物の製造法、

C-2) R^1 および R^2 が水素であり、 R^4 がハロゲンである上記 C-1) 記載の製造法、

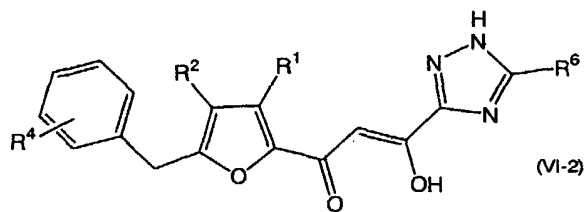
- C-3) R^4 が4-フルオロである上記C-1)またはC-2)記載の製造法、
 C-4) AがCHである上記C-1)～C-3)のいずれかに記載の製造法、
 C-5) 上記B-9)またはB-10)記載の製造法により、式(IV-11)：



- 5 (式中、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール、 R^{13} は置換されていてもよいアルキル、式： $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチル、 R^{14} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである)で示される化合物を得、次いで塩基の存在下、式(III-2)：
- 10
- 15

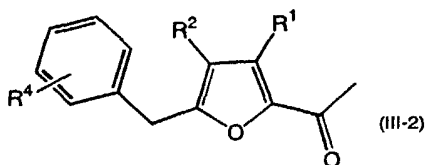


(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンである)で示される化合物と反応させ、次いで R^{14} を脱保護することの特徴とする式(VI-2)：



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法、

C-6) 式(III-2) :

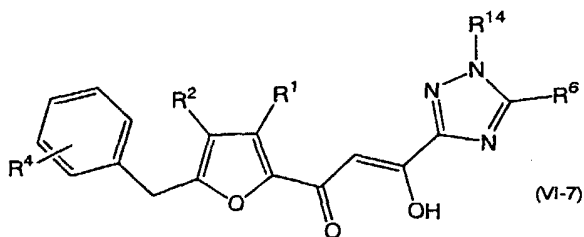


5

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンである)で示される化合物が、A-4)記載の製造法により得られたものである上記C-5)記載の製造法、

10 C-7) R^1 、 R^2 、および R^6 が水素であり、 R^4 がハロゲンである上記C-5)またはC-6)記載の製造法、

C-8) 式(VI-7) :

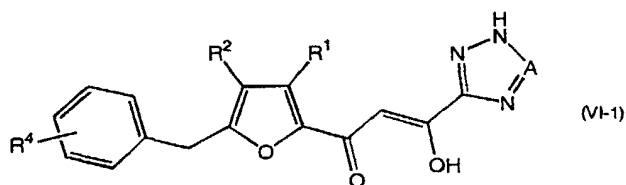


15 (式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンであり、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、 R^{14} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファ

- モイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである)で示される基、
 式: $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、
 および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、また
 は R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロ
 5 キシメチルである)で示される化合物、
 C-9) R^4 が4-フルオロであり、 R^1 、 R^2 および R^6 が水素であり、 R^{14}
 がトリチル、テトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチ
 ル、エトキシメチル、N,N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-
 メチル)エチル、(1-エトキシ)エチル、(1-エトキシ-1-メチル)エチ
 10 ル、(1-n-プロポキシ)エチル、(1-n-ブトキシ)エチル、または(1
 -イソブトキシ)エチルである上記C-8)記載の化合物、
 に関する。

また、上記の新規置換プロベノン誘導体の結晶に関する本発明は、

- 15 D-1) 式(VI-1):

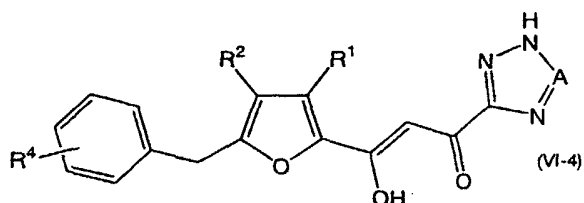


- (式中、Aは CR^6 またはNを表わし、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキ
 ル、または置換されていてもよいアリールであり、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれ
 ぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアル
 20 コキシ、またはハロゲンである)で示される化学構造を有する異性体の結晶、
 D-2) R^1 および R^2 が水素であり、 R^4 がp-フルオロであり、AがCHであ
 る上記D-1)記載の結晶、
 D-3) 単結晶X線回折による結晶パラメータが、単位格子寸法: $a =$

32.432(2)Å, $b = 10.886(2)$ Å, $c = 7.960(2)$ Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$,
 $V = 2810(1)$ Å³, $Z = 8$, 空間群: Pbca, 密度: 1.481 g/cm³である上記D-2)
 記載の結晶、

D-4) 粉末X線回折による回折パターンが、回折角度(2θ)=20.380, 21.280,
 5 21.340, 23.140, 23.360, 23.540, 25.860, 27.460, 27.500, 28.100, 28.180,
 29.400, および 29.480 (度) に主ピークを有する上記D-2) 記載の結晶、

D-5) 式(VI-4):



(式中、AはCR⁶またはNを表わし、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキ
 10 ル、または置換されていてもよいアリールであり、R¹、R²、およびR⁴はそれ
 ぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアル
 コキシ、またはハロゲンである)で示される化学構造を有する異性体の結晶、

D-6) R¹およびR²が水素であり、R⁴がp-フルオロであり、AがCHであ
 る上記D-5) 記載の結晶、

15 D-7) 単結晶X線回折による結晶パラメータが、単位格子寸法: $a =$
 $11.9003(7)$ Å, $b = 9.7183(5)$ Å, $c = 13.2617(8)$ Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 109.450(4)^\circ$,
 $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 1446.2(1)$ Å³, $Z = 4$, 空間群: P2₁/n, 密度: 1.439 g/cm³であ
 るである上記D-6) 記載の結晶、

D-8) 粉末X線回折による回折パターンが、回折角度(2θ)=8.760, 19.600,
 20 22.080, 23.760, 26.200, 27.580, および 29.080 (度) に主ピークを有する上記
 D-6) 記載の結晶、

D-9) 粉末X線回折による回折パターンが、回折角度(2θ)=10.520, 13.860,
 15.680, 18.160, 22.840, 26.180, および 28.120(度)に主ピークを有する、1-[5-(4-

フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンの異性体の結晶、
に関する。

5 以下に本明細書で使用する各用語を説明する。

アルキルとは、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルなどが挙げられる。特に、メチル、エチル
10 が好ましい。

アルキレンとは、炭素数 2 ～ 6 の直鎖状または分枝状のアルキレンを意味し、例えば、エチレン、プロピレン、トリメチレン、エチルエチレン、テトラメチレン等が挙げられる。特に、トリメチレンが好ましい。

アルコキシとは、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または分枝状のアルコキシを意味し、
15 例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

アルコキシメチルとは、上記アルコキシが置換したメチルを意味し、例えば、
20 メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*sec*-ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、*n*-ペンチルオキシメチル、イソペンチルオキシメチル、ネオペンチルオキシメチル、*tert*-ペンチルオキシメチル、*n*-ヘキシルオキシメチル、イソヘキシルオキシメチル等が挙げられる。特に、メトキシメチル、エトキシメ
25 チルが好ましい。

アリールとは、炭素数 6 ～ 14 の芳香族炭素環を意味し、例えば、フェニル、

ナフチル、アンスリル、フェナントリル等が挙げられる。特にフェニルが好ましい。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、よう素を意味する。Xにおけるハロゲンとしては、塩素、臭素が好ましい。R¹³におけるハロゲンとしては、フッ素、特
5 にパラ位に置換したフッ素が好ましい。

トリチルは式： $-CPh_3$ で示される基（式中、Phはフェニルである）を意味する。

置換されていてもよいスルファモイルは、非置換スルファモイルおよびモノアルキル置換またはジアルキル置換スルファモイルを意味し、例えば、スルファモ
10 イル、N-メチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル等が挙げられる。

置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシメチル、および置換されていてもよいアルキレンにおける置換基は、アリール（例えば、フェニル等）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シク
15 ロヘキシル等）、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル等）等が挙げられる。

置換されていてもよいアリールにおける置換基は、アルキル（例えば、メチル、エチル等）、アルケニル（例えば、ビニル、アリル等）、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン化アルキル（例えば、
20 トリフルオロメチル等）、ニトロ、スルファモイル、アミノ、アルキル置換アミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ等）、カルボキシ、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル等）、シアノ等が挙げられる。

図面の簡単な説明

25 図1 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンのI型結晶の粉末X線測定結果である。

図 2 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンの I 型結晶の赤外線吸収スペクトル測定結果で
ある。

図 3 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
5 トリアゾール-3-イル)プロペノンの I 型結晶の示差走査熱量測定結果である。

図 4 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンの II 型結晶の粉末 X 線測定結果である。

図 5 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンの II 型結晶の赤外線吸収スペクトル測定結果
10 である。

図 6 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンの II 型結晶の示差走査熱量測定結果である。

図 7 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンの III 型結晶の粉末 X 線測定結果である。

図 8 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
15 トリアゾール-3-イル)プロペノンの III 型結晶の示差走査熱量測定結果である。

図 9 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-
トリアゾール-3-イル)プロペノンの III 型結晶の赤外線吸収スペクトル測定結果
である。

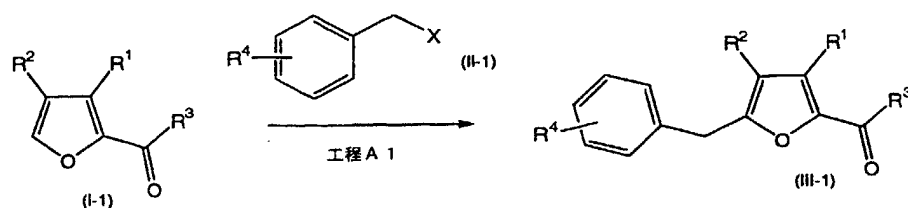
20

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を、工程 A、工程 B、工程 C に分けて説明する。

まず、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造法について説明する。

25 工程 A 1



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わし、 R^3 は置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアルコキシを表わす)

2-アシルフラン誘導体(式(I-1)で示される化合物)に、ベンジルハライド誘導体(式(II-1)で示される化合物)を、ルイス酸の存在下で反応させ、フリーデルクラフツ反応を行うことにより、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体(式(III-1)で示される化合物)を製造する工程である。

- 式(I-1)で示される化合物としては、2-アセチルフラン、2-アセチル-3-メチルフラン、2-アセチル-4-メチルフラン、2-アセチル-3,4-ジメチルフラン、2-アセチル-3-メトキシフラン、2-アセチル-4-メトキシフラン、2-アセチル-3,4-ジメトキシフラン、2-アセチル-3-クロロフラン、2-アセチル-4-クロロフラン、2-アセチル-3,4-ジクロロフラン、2-プロピオニルフラン、3-メチル-2-プロピオニルフラン、4-メチル-2-プロピオニルフラン、3,4-ジメチル-2-プロピオニルフラン、3-メトキシ-2-プロピオニルフラン、4-メトキシ-2-プロピオニルフラン、3,4-ジメトキシ-2-プロピオニルフラン、3-クロロ-2-プロピオニルフラン、4-クロロ-2-プロピオニルフラン、3,4-ジクロロ-2-プロピオニルフラン、メチル 2-フロイックアセテート、エチル 2-フロイックアセテートなどが挙げられる。特に、2-アセチルフランが好ましい。

式(II-1)で示される化合物としては、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、4-メチルベンジルクロリド、4-メチルベンジルブロミド、4-メトキ

シベンジルクロリド、4-メトキシベンジルブロミド、4-フロオロベンジルクロリド、4-フロオロベンジルブロミド、4-クロロベンジルクロリド、4-クロロベンジルブロミド、3-メチルベンジルクロリド、3-メチルベンジルブロミド、3-メトキシベンジルクロリド、3-メトキシベンジルブロミド、3-フロオロベンジルクロリド、3-フロオロベンジルブロミド、3-クロロベンジルクロリド、3-クロロベンジルブロミドなどが挙げられる。特に、4-フルオロベンジルクロリド、4-フルオロベンジルブロミドが好ましい。

ルイス酸としては、塩化亜鉛 ($ZnCl_2$)、塩化第二スズ ($SnCl_4$)、塩化鉄(III) ($FeCl_3$)、塩化アルミニウム ($AlCl_3$)、 $BF_3 \cdot ether$ などが挙げられる。特に、塩化亜鉛または塩化第二スズが好ましい。

反応溶媒は、用いなくてもいいが、用いる場合は、水、二硫化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルムなどが好ましい。特に、水、塩化メチレンが好ましい。

反応溶媒として塩化メチレンを用いた場合、反応生成物である式 (III-1) で示される化合物はルイス酸とのコンプレックスを形成し、そのコンプレックスが反応溶媒中に結晶として析出するので、ろ取して、水に再溶解し、有機溶媒で抽出することにより、式 (III-1) で示される化合物を高純度に製造することができる。

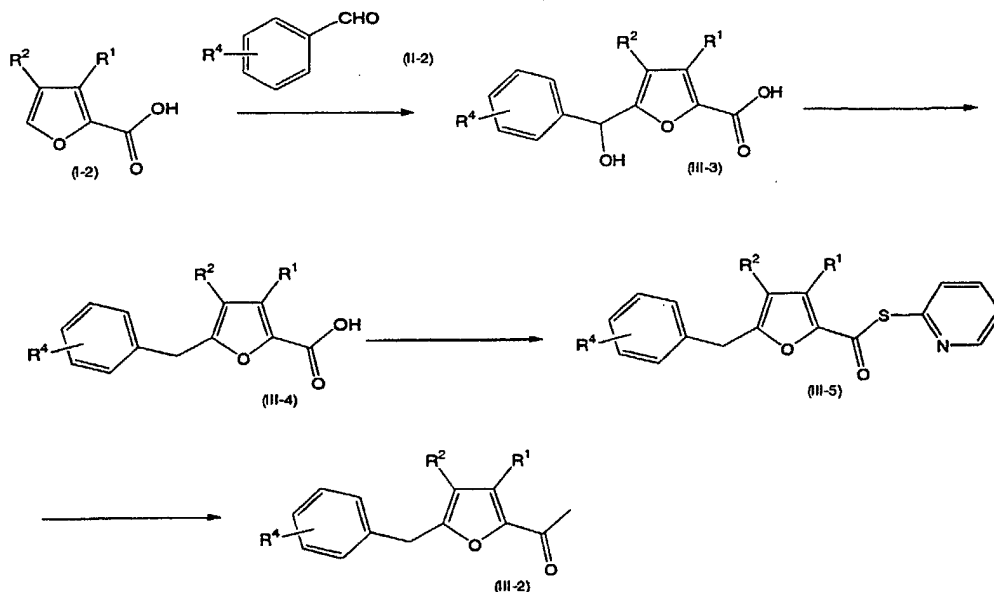
反応溶媒として水を用いた場合は、反応がマイルドに進行する。また、経済的、環境的にも好ましい。

反応温度は、 $-50 \sim 150^\circ C$ 、好ましくは、 $0 \sim 100^\circ C$ である。

反応時間は、1～48時間、好ましくは、1～24時間である。

2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体 (式 (III-1) で示される化合物、式 (III-2) で示される化合物) は、上記工程 A1 以外にも、以下の方法 (工程 A2 および工程 A3) で製造することができる。

工程 A 2



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンである)

- 5 上記工程は、以下の 4 工程からなる。まず、式 (I-2) で示される化合物と、式 (II-2) で示される化合物とをカップリングし、式 (III-3) で示される化合物を得る工程である。次に、式 (III-3) で示される化合物の脱ヒドロキシ反応を行い、式 (III-4) で示される化合物を得る工程である。その次に、式 (III-4) で示される化合物のカルボキシ基に脱離基を入れ、式 (III-5) で示される化合物とする工程である。最後に、式 (III-5) で示される化合物にメチルマグネシウムハライド (例えば、メチルマグネシウムプロミド等) を反応させ、式 (III-2) で示される化合物を製造する工程である。
- 10

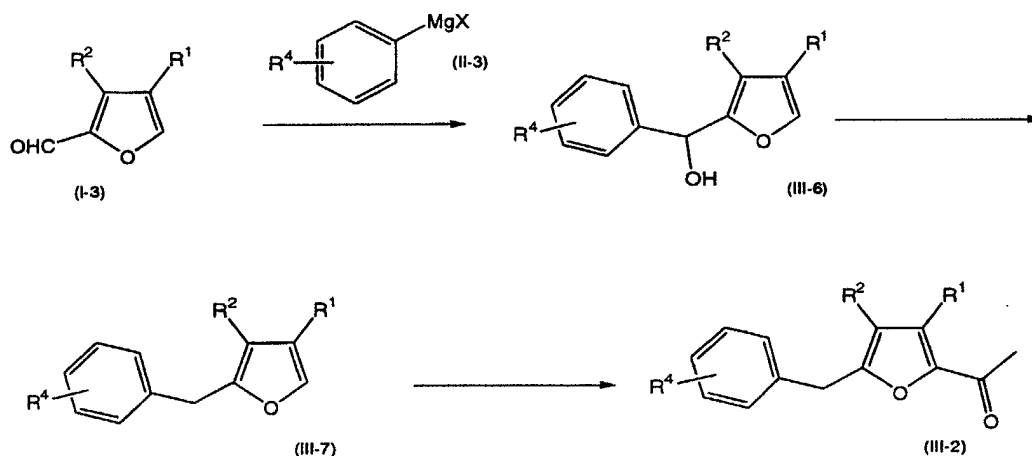
- 上記カップリング工程は、塩基 (例えば、LDA 等) の存在下、冷却して行うことが好ましい。
- 15

脱ヒドロキシ工程は、トリメチルクロロシランとヨウ化ナトリウムで還元する

ことにより行うことができる。また、トリエチルアミン存在下で無水酢酸でアセチル化したのち、パラジウム炭素存在下で接触還元することによっても行うことができる。

- なお、カルボキシ基からアセチル基への変換は、式 (III-4) で示される化合物に、触媒量のジメチルホルムアミド等の存在下、チオニルハライド（例えば、チオニルクロリド等）を反応させ、次いで、触媒量の鉄アセチルアセトナートの存在下、メチルマグネシウムハライド（例えば、メチルマグネシウムクロリド等）を反応させて行うこともできる。

10 工程 A 3



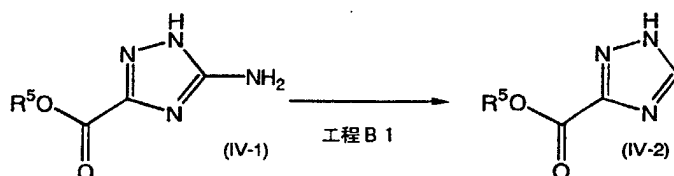
(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲン、 X はハロゲンである)

- 15 上記工程は、式 (I-3) で示される化合物を出発原料として、式 (II-3) で示される化合物を反応させ、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、フリーデルクラフツ反応を行い、式 (III-2) で示される化合物を製造する工程である。

次に、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法に

ついて説明する。

工程 B 1



(式中、 R^5 は水素または置換されていてもよいアルキルである)

- 5 本工程は、式 (IV-1) で示される化合物の脱アミノ化反応であり、ジアゾニウム塩を単離せずに直接脱アミノ化することによって、式 (IV-2) で示される化合物を製造する工程である。

本工程で使用する亜硝酸アルカリ金属としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸リチウム等が挙げられ、特に亜硝酸ナトリウムが好ましい。

- 10 また、亜硝酸アルカリ金属の代わりに亜硝酸アルカリ土類金属を使用することもできる。亜硝酸アルカリ土類金属としては、亜硝酸カルシウム等が挙げられる。

還元剤としては、次亜リン酸 (H_3PO_2)、亜リン酸 (H_3PO_3)、 $Ca(H_2PO_2)_2$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $PhSH$ 、 H_2CO 等が挙げられ、特に次亜リン酸 (H_3PO_2) が好ましい。

- 15 具体的には、式 (IV-1) で示される化合物に、還元剤 (例えば、次亜リン酸) の水溶液を加え、 $30 \sim 60^\circ C$ (好ましくは、 $40^\circ C \sim 50^\circ C$) に加温する。この懸濁液に、攪拌しながら亜硝酸アルカリ金属または亜硝酸アルカリ土類金属の水溶液を加え、 $30^\circ C \sim 60^\circ C$ (好ましくは、 $50^\circ C$ 以下) で約 $10 \sim 60$ 分 (好ましくは、約 30 分) かけて滴下する。滴下後、同温度で $10 \sim 60$ 分 (好ましくは、約 30 分) 攪拌し、次いで $0^\circ C \sim 20^\circ C$ (好ましくは、約 $5^\circ C$) に冷却し $10 \sim 60$ 分 (好ましくは、約 30 分) 攪拌する。得られた懸濁液をろ過し、目的物である式 (IV-2) で示される化合物を得ることができる。
- 20

本工程は、希塩酸 (例えば、 6% 塩酸等) 等を添加してもよい。

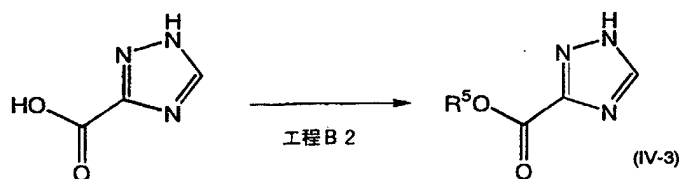
また、本工程において、少量（全使用溶媒量の1～10（V/V）%、好ましくは、2～3（V/V）%、または、化合物（I）に対して約0.2モル当量）のアルコールを加えるのが好ましい。本工程では、亜硝酸アルカリ金属の水溶液の滴下と同時に約10分間ぐらいガスが発生する。ガスの発生量は、滴下速度によりコントロールが可能であるが、アルコールを添加することで、激しい発泡現象を回避することができる。

アルコールはアルキルアルコールを意味し、例えば、イソプロピルアルコール、イソブタノール、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、n-ブタノール等が挙げられ、特にイソプロピルアルコールまたはイソブタノールが好ましい。

式（IV-1）で示される化合物は、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸およびそのアルキルエステル誘導体（例えば、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 メチルエステル、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル等）が挙げられるが、好ましくはR⁵が水素である化合物、すなわち、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸が好ましい。

なお、式（IV-1）で示される化合物として3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸のアルキルエステル誘導体を使用する場合は、エステル部分がカルボン酸とならないように、適切に温度をコントロールする必要がある。

工程B2



1, 2, 4-トリアゾール-
3-カルボン酸

(式中、R⁵は置換されていてもよいアルキルである)

本工程は、工程 B 1 (R¹が水素の場合) で得られた 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸のエステル化を行って、式 (IV-3) で示される化合物を
5 製造する工程である。

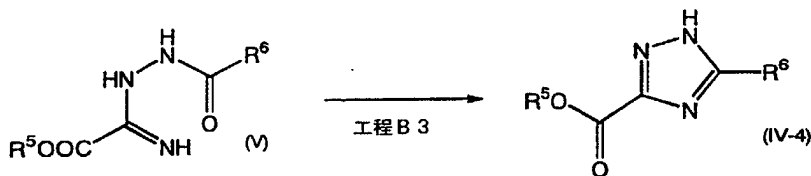
カルボン酸のエステル化としては、通常良く知られる方法、すなわち酸触媒下でアルコールを反応させればよい。

具体的には、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸のアルコール溶液 (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、ベンジル
10 アルコール等) に、冷却下で攪拌しながら、チオニルハライド (例えば、チオニルクロライド、チオニルブロマイド等) を滴下し、滴下後 60℃~90℃ (好ましくは、約 70℃) で 1~10 時間 (好ましくは、約 4 時間) 攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をろ過し、適当な有機溶媒 (例えば、エーテル、酢酸エチル、n-ヘキサン等) で洗浄し、目的物である式 (IV-3) で示され
15 る化合物を得ることができる。

また、カルボン酸とアルコールの縮合に際しては、DCC、EDC 等の縮合剤を使用してもよい。

他のエステル化の方法としては、ハロゲン化アルキル (よう化メタン、エチル
20 ブロマイド等) を塩基存在下で反応させる方法、ジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンを反応させる方法、アルケン (例えば、イソブチレン等) を反応させる方法等が挙げられる。

工程 B 3



(式中、 R^5 は水素または置換されていてもよいアルキル、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)

- 5 式(V)で示される化合物を閉環して、式(IV-4)で示される化合物を製造する工程である。本工程は従来高温(式(V)で示される化合物の融点以上)で行う必要があったが、以下に説明する本発明の製造法により、それよりも低い温度、すなわち工場等での製造においても容易である温度で本工程を行うことができる。

- 10 本工程には、2つの方法がある。順に具体的に説明する。

① トリアルキルオルソエステル存在下で行う方法

- 式(V)で示される化合物に、トリアルキルオルソエステル(例えば、オルトギ酸トリエチル、オルトギ酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト安息香酸トリエチル、オルト安息香酸トリメチル、オルトプロピオン酸トリエチル、オルトプロピオン酸トリメチル等)および有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)を加え、100℃～130℃(好ましくは、110℃～120℃)で1～10時間(好ましくは、約2.5時間)反応させる。その後、副生するアルコール(トリアルキルオルソエステルに由来するアルコール)を常圧下で留去する。蒸留物を0℃～20℃(好ましくは、10℃以下)に冷却し、0.5～10時間(好ましくは、約1時間)放置し、析出した結晶をろ過し、目的物である式(IV-4)で示される化合物を得ることができる。
- 15
- 20

② 酸触媒存在下で行う方法

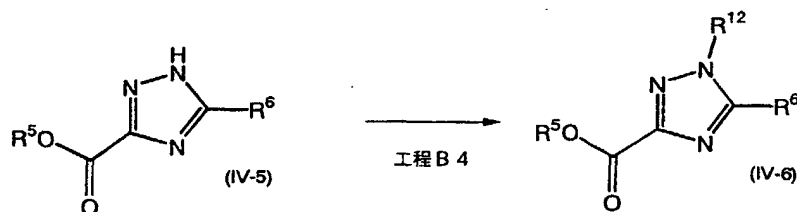
式(V)で示される化合物に、触媒量(式(V)で示される化合物に対して0.

0.1モル当量～0.5当量、好ましくは、約0.1モル当量)の酸(例えば、メ
タンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエン
スルホン酸・一水和物、塩酸、硫酸、硝酸、ポリリン酸等)および有機溶媒(例
えば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等)を加え、100℃～1
5 30℃(好ましくは、110℃～120℃)で1～10時間(好ましくは、約3
時間)反応させる。反応液を0℃～20℃(好ましくは、10℃以下)に冷却し、
有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)を加え、冷却下で0.5
～10時間(好ましくは、約1.5時間)攪拌する。析出した結晶をろ過し、目
的物である式(IV-4)で示される化合物を得ることができる。

- 10 式(V)で示される化合物は、チオホルムイミデートとアシルヒドラジンから
製造することができる(Collect. Czech. Chem. Commun., 49, 1984, 2492-2495, J.
Heterocyclic Chem., 25, 651-654, 1998)。その他、ホルムイミデートとアシル
ヒドラジンの反応によっても製造することができる。

式(V)で示される化合物としては、エチルβホルミルオキサリルアミドラゾ
15 ン(R⁵がエチル、R⁶が水素)、メチルβホルミルオキサリルアミドラゾン(R⁵
がメチル、R⁶が水素)、エチルβアセチルオキサリルアミドラゾン(R⁵が
エチル、R⁶がメチル)、メチルβアセチルオキサリルアミドラゾン(R⁵がメ
チル、R⁶がメチル)、エチルβプロピオニルオキサリルアミドラゾン(R⁵が
エチル、R⁶がエチル)、メチルβプロピオニルオキサリルアミドラゾン(R⁵
20 がメチル、R⁶がエチル)、βホルミルオキサリルアミドラゾン(R⁵およびR⁶
が水素)、βアセチルオキサリルアミドラゾン(R⁵が水素、R⁶がメチル)、β
プロピオニルオキサリルアミドラゾン(R⁵が水素、R⁶がエチル)等が挙げられ
る。R⁵がアルキルである化合物が好ましく、特に、エチルβホルミルオキサリ
ルアミドラゾン(R⁵がエチル、R⁶が水素)、メチルβホルミルオキサリルア
25 ミドラゾン(R⁵がメチル、R⁶が水素)が好ましい。

工程 B 4



(式中、 R^5 は置換されていてもよいアルキル、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール、 R^{12} は式： $-R^7$ (式中、
 5 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである) で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす) で示される基、ま
 10 たはヒドロキシメチルである)

本工程は、式 (IV-5) で示される化合物に、保護基 (R^{12}) を入れ、式 (IV-6) で示される化合物を製造する工程である。

具体的には、式 (IV-5) で示される化合物に有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等) を加え、所望により式 (IV-5) で
 15 示される化合物に対して 1 モル当量以上 (好ましくは、約 1.1 モル当量) の塩基 (例えば、水素化ナトリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下で、式： R^7X (R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである) で示される化合物を式 (IV-5) で示される化合物に対して 1 モル当量以上 (好ましくは、
 20 約 1.25 モル当量) 加え、または式 (IV-5) で示される化合物に対して 0.01 モル当量～0.5 当量 (好ましくは、約 0.03 モル当量) の酸 (例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸・一水和物、塩酸、硫酸、硝酸等) の存在下で式： $(R^8O)R^9$

$C = CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物を式(I V-5)で示される化合物に対して1モル当量以上(好ましくは、約1.1モル当量)加える。反応液を、室温または所望により加温下、0.5~10時間(好ましくは、約2時間)攪拌し、抽出、洗浄、減圧留去、乾燥、ろ過等の操作の後に、目的物である式(I V-6)で示される化合物を得ることができる。

例えば、テトラヒドロピラン-2-イル基を保護基として導入する場合は、酸存在下、THF溶媒中で3,4-ジヒドロ-2H-ピランを反応させればよい。酸は当量使用してもよいし、触媒量使用してもよい。酸としては、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などを使用することができる。

保護基として、1-メトキシ-1-メチルエチル基を導入する場合は、酸存在下、THF溶媒中で2-メトキシプロペンを反応させればよい。この場合も、酸は当量使用してもよいし、触媒量使用してもよい。また、上記同様、酸としてp-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などを使用することができる。

式： R^7X で示される化合物としては、トリチルクロライド、トリチルブロマイド、メトキシメチルクロライド、メトキシメチルブロマイド、エトキシメチルクロライド、エトキシメチルブロマイド、スルファモイルクロライド、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド、スルファモイルブロマイド、N,N-ジメチルスルファモイルブロマイド等が挙げられる。

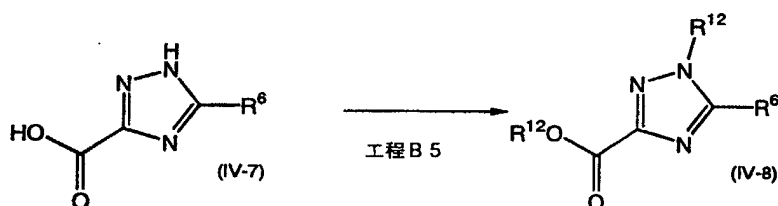
式： $(R^8O)R^9C = CR^{10}R^{11}$ で示される化合物としては、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(R^8 と R^{10} が一緒になってトリメチレン、 R^9 および R^{11} は水素)、2-メトキシプロペン(R^8 および R^9 がメチル、 R^{10} および R^{11} が水素)、2-エトキシプロペン(R^8 がエチル、 R^9 がメチル、 R^{10} および R^{11} が水素)、メチルビニルエーテル(R^8 がメチル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が水

素)、エチルビニルエーテル (R^8 がエチル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が水素)、
 n-プロピルビニルエーテル (R^8 がn-プロピル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が
 水素)、n-ブチルビニルエーテル (R^8 がn-ブチル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11}
 が水素)、イソブチルビニルエーテル (R^8 がイソブチル、 R^9 、 R^{10} 、および
 5 R^{11} が水素)等が挙げられる。

また、上記以外の方法として、式(IV-5)で示される化合物に、ホルムア
 ルデヒドを反応させて、保護基としてヒドロキシメチルを入れることもできる。
 これは、A.R.Katritzky and K.Akutagawa, J. Org. Chem., 54, 2929 (1989)に記
 載の方法に準じて行えばよい。

10

工程B5



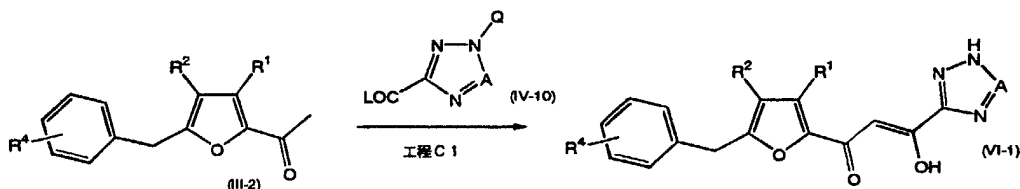
(式中、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていても
 よいアリール、 R^{12} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよ
 いスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである)で示
 15 される基、式： $-C(OR^8)R^9-CH(R^{10})R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されてい
 てもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換
 されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていても
 よいアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシである)

20 式(VI-7)で示される化合物に、保護基(R^{12})を2箇所入れ、式(VI-8)
 で示される化合物を製造する工程である。1種類の保護基を一度に2箇所
 入れることは、工程数が少なくなるため、工業的製法としては効率的であり、有
 用である。

本工程は、塩基および式： $R^7 X$ で示される化合物、酸および式： $(R^8 O) R^9 C = C R^{10} R^{11}$ で示される化合物、またはホルムアルデヒドの量を工程B 4の倍にする以外は、上記の工程B 4と同様である。

5 次に、置換プロペノン誘導体の製造法を説明する。

工程C 1



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンであり、 A は $C R^6$ または N を表わし、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、 L は脱離基であり、 Q は保護基である。)

10

2-アセチル-5-ベンジルフラン誘導体から1-[5-ベンジルフラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン誘導体等を製造する工程である。塩基の存在下で反応を行い、反応後、

15 テトラゾリルまたはトリアゾリル上の保護基(Q)を脱保護すればよい。式(I II-2)で示される化合物(式(I II-1)で示される化合物において、 R^3 がメチルである場合)に本工程を用いる。

式(I II-2)で示される化合物としては、2-アセチル-5-ベンジルフラン、2-アセチル-5-(4-メチルベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-メトキシベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-クロロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-メチルベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-メトキシベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-フルオロベンジル)フラン、2-アセチル-

20

5-(3-クロロベンジル)フランなどが挙げられる。特に、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランが好ましい。

式(IV-10)で示される化合物としては、2-トリチル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル、1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルなどが挙げられる。特に、1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステルが好ましい。

- 10 保護基(Q)としては、メトキシメチル、ジアルコキシメチル、tert-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、トシル、トリチル、アリル、ホルミルなどが挙げられる。また、保護基には、式： $-R^7$ (式中、 R^7 は式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-C$
- 15 $HR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチルなども含まれる。なお、これらの保護基の脱保護は、保護基の種類により適宜選択し行えばよい。例えば、酸性条件下または塩基性条件
- 20 化で加水分解するなどである。

脱離基(L)としては、アルコキシ(メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、ピフェニルメトキシなど)、ヘテロアリール(イミダゾリル、テトラゾリル)、ニトリルなどが挙げられる。特にメトキシ、エトキシが好ましい。

- 25 塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミドなど

が挙げられる。特に、ナトリウムメトキシドが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アルコール類（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）などが

5 挙げられる。これらの反応溶媒は混合溶媒として使用してもよい。特に、テトラ

ヒドロフラン、メタノール、またはこれらの混合溶媒が好ましい。

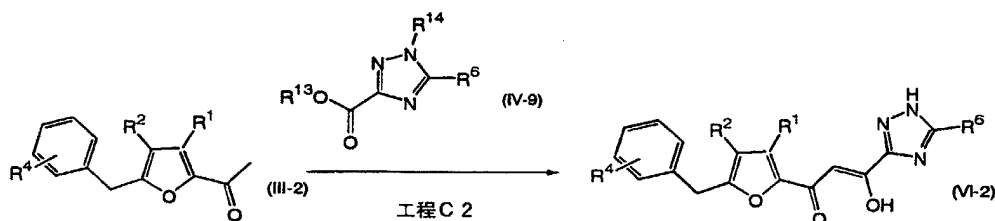
反応温度は、 $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、1～48時間、好ましくは、1～24時間である。

式(III-2)で示される化合物、式(IV-10)で示される化合物、塩
基は、任意の順番で加えてもよい。例えば、式(III-2)で示される化合物
10 に塩基を加え、数分から数時間後に式(IV-10)で示される化合物を加えて
もよい。また、式(III-2)で示される化合物、式(IV-10)で示され
る化合物の混合物に、塩基（または塩基を含む溶媒）を滴下してもよい。

特に、以下の工程C2に記載された製造法が好ましい。

15 工程C2



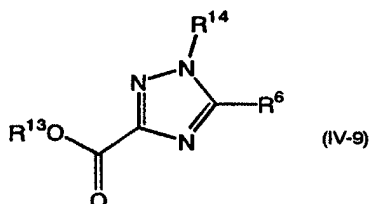
(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい
アルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンであり、 R^6 は水
素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール、 R
20 R^{13} は置換されていてもよいアルキル、式： $-\text{R}^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換
されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチ
ルである)で示される基、式： $-\text{C}(\text{OR}^8)\text{R}^9-\text{CHR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^8
は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して

- 水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチル、 R^{14} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである)

本工程は、工程B4および工程B5で得られた式(IV-9)で示される化合物を、塩基の存在下、式(III-2)で示される化合物と反応させ、次いでトリアゾール上の R^{14} を脱保護することによって、式(VI-2)で示される化合物を製造する工程である。

- 10 式(III-2)で示される化合物、塩基、反応溶媒、反応温度、反応時間は工程C1と同様である。

式(IV-9)で示される化合物としては、式(IV-9)：



- (式中、 R^6 は水素またはアルキル、 R^{13} はアルキル、式： $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、またはアルコキシメチルである)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素またはアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチル、 R^{14} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである。但し、 R^6 が水素、 R^{13} がメチル、かつ R^{14} がトリチルである場合、 R^6 が水素、 R^{13} がメチル、かつ R^{14} がテトラヒドロピラン-2-イルである場合、および

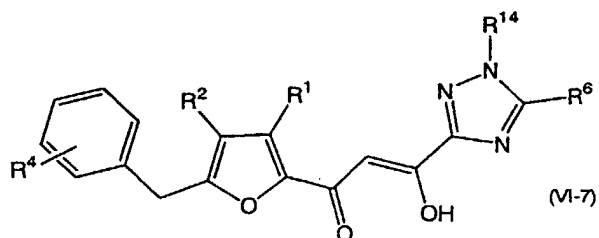
R⁶が水素、R¹³がエチル、かつR¹⁴がトリチルである場合を除く。)で示される化合物が好ましい。特に、R⁶が水素であり、R¹³がメチルまたはエチルであり、R¹⁴がテトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、N, N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-メチル)エチル、(1-エトキシ)エチル、(1-エトキシ-1-メチル)エチル、
5 (1-n-プロポキシ)エチル、(1-n-ブトキシ)エチル、または(1-イソブトキシ)エチルである化合物が好ましい。

具体的には、1-トリチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-トリチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カル
10 ボン酸エチルエステル、1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-ヒドロキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-メトキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-
15 -[(1-メトキシ-1-メチル)エチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-[(1-エトキシ)エチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-[(1-エトキシ-1-メチル)エチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-[(1-n-プロポキシ)エチル]-1H-1, 2, 4-ト
20 リアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-[(1-n-ブトキシ)エチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル、1-トリチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-ヒドロキシメチル-1H-1, 2, 4-トリア
25 ザゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-メトキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-[(1-メトキシ-1-メチル)エチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル

エステル、1-[(1-エトキシ)エチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-[(1-エトキシ-1-メチル)エチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-[(1-*n*-プロポキシ)エチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル、1-[(1-*n*-ブトキシ)エチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル等が挙げられる。

本工程は、具体的には、以下のように行うことができる。すなわち、式(I I I-2)で示される化合物を有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等)に溶解し、式(I I I-2)で示される化合物に対して1.0~3.0モル当量(好ましくは、約2モル当量)の上記の塩基を-80~-10℃(好ましくは、-30℃~-25℃)で加え、同温で1~10時間(好ましくは、約1.5時間)攪拌する。次に、式(I V-9)で示される化合物の有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等)の溶液を、-80~-5℃(好ましくは、-32~-7℃)で加え、室温(約25℃)に戻し、1~10時間(約2時間)攪拌する。その後、過剰の塩基を中和すべく、酸(例えば、希塩酸)に反応液を注ぎ、有機溶媒(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等)で抽出し、水洗後、減圧下で濃縮し、残渣をろ取し、結晶を得る。

得られる保護体としては、式(V I-7)：



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンであり、 R^6 は水

- 素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、 R^{14} は式： $-R^7$ （式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである）で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ （式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす）で示される基、またはヒドロキシメチルである）で示される化合物が挙げられる。特に、 R^4 が4-フルオロであり、 R^1 、 R^2 および R^6 が水素であり、 R^{14} がトリチル、テトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、N、N-ジメチルスルファモイル、（1-メトキシ-1-メチル）エチル、（1-エトキシ）エチル、（1-エトキシ-1-メチル）エチル、（1-n-プロポキシ）エチル、（1-n-ブトキシ）エチル、または（1-イソブトキシ）エチルである化合物が特に好ましい。

- 次に、保護基（トリアゾール上の R^{14} ）を除去するために、結晶を有機溶媒（エタノール、ジオキサン等）に懸濁し、式（III-2）で示される化合物に対して0.01~10.0モル当量（好ましくは、0.1~5.0モル当量）の酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸等）または塩基（例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）を加え、0~100℃（好ましくは、20℃~70℃）で1~10時間（例えば、約1時間）攪拌する。なお、保護基の種類によっては、酸または塩基は触媒として使用することができる。例えば、保護基として、1-メトキシ-1-メチルエチル基を使用した場合は、触媒量の硫酸で脱保護することができる。

- 脱保護試薬として、塩基を使用した場合は、反応液を冷却後、析出した結晶をろ取し、目的物である式（VI-2）で示される化合物を得ることができる。

脱保護試薬として酸を使用した場合は、式（VI-2）で示される化合物は酸

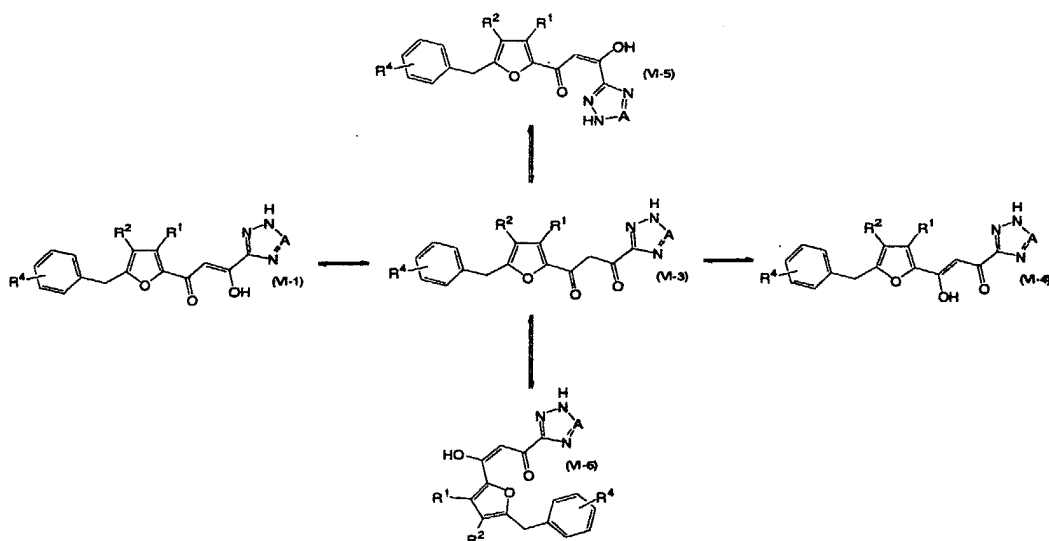
- と塩を形成している。従って、フリーの結晶として析出させるために、反応液を冷却後、式 (I I I - 2) で示される化合物に対して 1.0 ~ 4.0 モル当量 (好ましくは、約 3.0 モル当量) の塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等) を加え、過剰の酸を中和し、析出した結晶をろ取し、目的物である式 (V I - 2) で示される化合物を得ることができる。

なお、塩としていったん結晶として単離して、不純物などを除去することもできる。得られた塩は乾燥後、または乾燥せずに、塩基性水溶液などに加え、フリー体へと変換することができる。

- 10 なお、酸の種類によっては、塩基で中和することなく、得られた塩を水溶液または含水 T H F に加えることで、フリー体に変換することができる。

塩としては、塩酸塩等が好ましい。

- 15 このようにして得られたプロペノン誘導体は、以下のようにケトエノール異性体、シストランス異性体を取りうる。溶液中では、これらの異性体が平衡状態になっていると思われる。これらの異性体は、結晶化条件 (例えば、結晶化溶媒、結晶化温度、時間等) を検討することにより、それぞれ結晶として単離することができる。



(式中、AはCR⁶またはNを表わし、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、R¹、R²、およびR⁴はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンである)

なお、本明細書中において、「式(VI-1)で示される化合物」とは、上記のすべての異性体を意味する。一方、「式(VI-1)で示される化学構造を有する異性体」とは、式(VI-1)で示された特定の構造を有する異性体を意味する。

- 10 式(VI-1)で示される化合物の例として、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン(R¹およびR²が水素であり、R⁴がp-フルオロであり、AがCHである式(VI-1)で示される化合物)を使用し、以下の3つの結晶(I型結晶、II型結晶、III型結晶)を得た。

15

I型結晶

I型結晶は、単結晶X線回折によって、式(VI-1)で示される化学構造を

有する異性体であることが確認された。I 型結晶は、一般的によく知られている結晶化方法で得ることができる。例えば、式 (V I - 1) で示される化合物を加温した有機溶媒に溶解し、溶解後、ひだ付きろ紙などで不純物を除き、再び冷却することによって、I 型結晶を得ることができる。有機溶媒としては、式 (V I - 1) で示される化合物が溶解する有機溶媒であれば特に限定する必要はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、エタノール、メタノール、イソプロパノール、エーテル、イソプロピルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン等の有機溶媒、それらの混合溶媒（例えば、テトラヒドロフラン／エタノールなど）、それらの含水溶媒（例えば、テトラヒドロフラン／水など）等を挙げることができる。また、結晶化の収率等を考慮すると、温度の違いによる溶解度の差が大きい有機溶媒が好ましい。

II 型結晶

II 型結晶は、単結晶 X 線回折によって、式 (V I - 4) で示される化学構造を有する異性体であることが確認された。II 型結晶は、式 (V I - 1) で示される化合物を上記 I 型結晶を得る結晶化条件よりも希薄な濃度で有機溶媒に溶解し、長時間～数日間放置することにより得ることができる。II 型結晶を得るために使用できる有機溶媒としては、室温でも徐々に蒸発していく有機溶媒（例えば、酢酸エチルなど）が好ましい。すなわち、式 (V I - 1) で示される化合物を溶解させ、長時間～数日間かけて有機溶媒を室温で自然蒸発させることにより、II 型結晶を析出させることができる。

III 型結晶

粉末 X 線回折測定結果、赤外線吸収スペクトル測定結果、および示差走査熱量測定結果より、上記 I 型結晶、II 型結晶とは異なることが確認された。III 型結晶は、式 (V I - 1) で示される化合物の塩酸塩にアルコール（例えば、メタノ

ール、エタノールなど)等を加え加熱攪拌し、アルコールを減圧濃縮し、再度アルコールを加え、同様の操作を行い、析出する結晶を濾取することにより得ることができる。

- 5 これらのI型結晶、II型結晶、III型結晶は、体内では上記の平衡状態となり、いずれも抗HIV活性を発揮する。従って、いずれの結晶も抗HIV剤として有用である。

これらのI型結晶、II型結晶、III型結晶の中で、I型結晶は結晶化が容易であり、安定して供給することができる。従って、これらの結晶の中で、I型結晶
10 が特に好ましい。

これらのそれぞれの結晶の異同は、単結晶X線回折、粉末X線回折、赤外線吸収スペクトル、示差走査熱量測定により確認することができる。すなわち、各結晶を、これらの機器分析により特定することができる。

- 15 結晶性物質の固有性は、単結晶X線回折の結晶パラメータである単位格子寸法とその空間群によって特定される。単位格子寸法は、その側面の長さ、側面相互の相対角度、および格子の容積により規定される。単位格子の側面の長さは、 a 、 b 、および c により規定される。格子側面の相対角度は、 α 、 β 、および γ により規定される。格子の容積は V として規定される。単位格子についてのより詳細
20 な解説は、スタウトおよびジェンセン (Staut, Jensen)、X-Ray Structure Determination; A Practical Guide、マクミリアン社、ニューヨーク州ニューヨーク (1968)に見られる。単結晶X線回折の測定は、CuK α 線、1.54オングストローム (モノクロメーター)、管電圧60kV、管電流300mAという条件で行うことができる。
25 なお、測定データには誤差が含まれる。例えば、 $a = 32.432(2)\text{\AA}$ というデータであれば、 $a = 32.432 \pm 0.002$ を意味するが、一般的には、 $a = 32.432 \pm 0.002$

× 3 までは誤差範囲であると考えてよい。このような測定誤差を考慮したとしても、上記の各結晶の単結晶 X 線回折における特徴的なピークはそれぞれまったく異なる。従って、各結晶の異同は容易に確認できる。

粉末 X 線回折により測定する場合、そのピークは、測定機器により、もしくは
5 測定条件などにより、多少の誤差を生じることがある。具体的には、例えば、回折角度 (2θ) の値として、 ± 0.2 程度の測定誤差が生ずる場合があり、非常に精密な設備を使用した場合でも、 ± 0.1 程度の測定誤差が生じることがある。従って、各結晶構造の同定にあたっては、その測定誤差を考慮するべきである。なお、粉末 X 線回折における測定誤差を考慮したとしても、上記の各結晶の粉末
10 X 線回折における特徴的なピークはそれぞれまったく異なる。従って、各結晶の異同は容易に確認できる。粉末 X 線回折の測定は、Cu K α 線、 1.54 オングストローム (モノクロメーター)、管電圧 40 kV、管電流 40 mA という条件で行うことができる。

赤外線吸収スペクトルを測定する場合、各結晶は、各結晶の有する特徴的な吸
15 収帯により特定することができる。その測定された吸収帯は、測定機器により、もしくは測定条件などにより、多少の誤差を生じることがある。また、液膜法、溶液法、ヌジヨール法、KBr 法のいずれの測定方法を使用するかによっても、多少の誤差を生じることがある。また、溶液法においても、使用する溶媒 (例えば、CCl₄、CS₂、CHCCl₃、CH₂Cl₂ 等) などによって、多少の誤差
20 が生じる。従って、各結晶構造の同定にあたっては、その測定誤差を考慮するべきである。なお、赤外線吸収スペクトルの測定誤差を考慮したとしても、上記の各結晶の赤外線吸収スペクトルにおける特徴的な吸収帯や指紋領域はそれぞれ異なる。従って、各結晶の異同は容易に確認できる。

示差走査熱量測定においても、各結晶はそれぞれ特徴的なピークを有する。こ
25 れらの特徴的なピークは、得られる測定チャートからも判断することができる。また、ピーク (融点)、試料の単位質量当りのエネルギー変化量 (ΔH) によつ

ても、各結晶を特定することができる。測定は、約 1 ～ 3 mg の試料を使用し、走査速度 10.0 °C/分で行うことができる。25.0 °C ～ 200 °C の範囲で行えばよい。

5 実施例

以下に、上記工程 A ～ 工程 C の実施例を示すが、本発明は本実施例に限定されるものではない。

実施例 1 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランの製造



実施例 1 (1) 反応溶媒として塩化メチレンを用いた場合

2-アセチルフラン 19.71 g (0.18 mol) の塩化メチレン溶液 (120 ml) に 4-フルオロベンジルクロリド 42.9 ml (2.0 eq)、塩化亜鉛 36.6 g (1.5 eq) を加え、12 時間還流反応した。析出した結晶をろ別、塩化メチレンで洗浄した。この物を水にて溶解、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、希重曹水で洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残留物を n-ヘキサンより再結晶して 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 16.4 g (42%) を得た。融点 27-29 °C。
15 ¹H NMR δ (CDCl₃) : 2.43 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.96-7.26 (m, 5H)

20 実施例 1 (2) 反応溶媒を用いない場合

2-アセチルフラン 9.2 g (83.4 mmol)、4-フルオロベンジルクロリド 20 ml (2.0 eq)、塩化亜鉛 22.8 g (2.0 eq) の混合物を、25 °C で 20 時間攪拌した。(次第に析出物で攪拌は困難となる。) 水に溶解して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、希重曹水で洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残留

物を減圧下分別蒸留をして、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 9.6 g (53 %)を得た。2 mmHg / 120-125 °C。

実施例 1 (3) 反応溶媒として水を用いた場合

50%塩化亜鉛水溶液 258g(0.94mol) に、水 69.3g、2-アセチルフラン 99.0g(0.90mol) および 4-フルオロベンジルクロリド 260g(1.80mol) を加えた後、85°Cで6時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を 1N 塩酸で洗浄した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗した後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を減圧下で蒸留して粗 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランを 145.4g(106°C~121°C /0.4mmHg)得た。これをイソプロピルアルコール/n-ヘキサンから再結晶して 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランを 84.4g 得た(収率 43%)。

実施例 2 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の製造法



15 実施例 2 (1) 希塩酸を添加した場合

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 2.74g(20mmol)に、6%希塩酸(12g)、13.5%次亜リン酸水溶液(12.7g)、およびイソプロピルアルコール 0.2mlを加え 42°Cに加熱した。この懸濁液に、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム 1.52g(22mmol)の水溶液(5.2ml)を 42~50°Cで約 25 分間かけて滴下した。滴下後、同温度でさらに 30 分間攪拌反応した。ついで反応液を約 5°Cに冷却し 30 分間攪拌した。得られる懸濁液を濾過し、氷冷水 15ml で洗浄した。得られた結晶を減圧下、加熱 (40°C) 乾燥し 2.02g の 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸を得た(収率 89.4%)。

融点 146~149°C

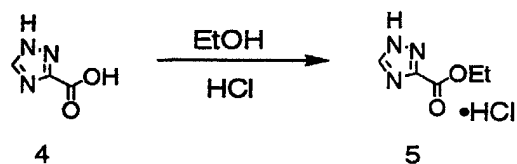
¹H NMR(d6-DMSO) δ 8.53(s,3H)

実施例 2 (2) 希塩酸を添加しない場合

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 2.74g(20mmol)に、13.5%次亜リン酸水溶液(12.7g)、およびイソプロピルアルコール 0.3mlを加え 45℃に加温する。この懸濁液に、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム 1.52g(22mmol)の水溶液(5.2ml)を 45
5 ~50℃で約 25 分間かけて滴下した。滴下後、同温度にて 30 分間攪拌反応した。ついで反応液を約 5℃に冷却し 30 分間攪拌した。得られる懸濁液を濾過し、氷冷水 15ml で洗浄した。得られた結晶を減圧下、加熱 (40℃) 乾燥し 2.16g の 1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(2)を得た (収率 95.6%)。

融点 145~150℃

10

実施例 3 1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 塩酸塩の製造法

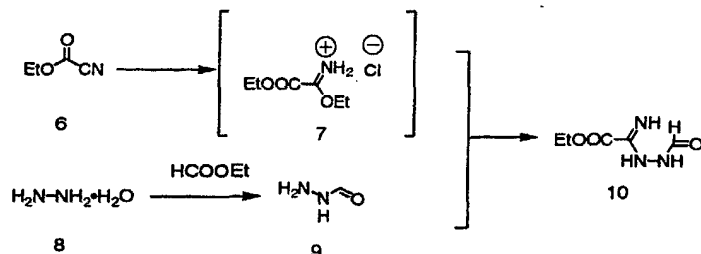
1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 1.00g(8.85mmol)の 99.5%エタノール
15 (10ml)溶液に、攪拌しながら冷却下(5℃)でチオニルクロリド 1.58g(13.2mmol)を滴下した。この混合物を 70℃で 4 時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を酢酸エチル(18ml)で洗浄した。得られた結晶を減圧下、室温で乾燥し 1.00g の 1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 塩酸塩を得た (収率 63.7%)。

20 融点 115~120℃

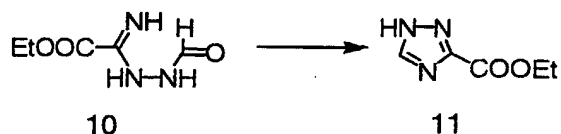
¹H NMR(d6-DMSO) δ 1.26(t, 3H, J=7.2Hz) 4.28(q, 2H, J=7.2Hz) 8.61(s, 1H)
9.19(s, 2H)

¹³C NMR(d6-DMSO) δ 14.0, 60.8, 142.8, 145.6, 159.09

実施例 4 エチル β-ホルミルオキザルアミドラゾンの製造



- 塩化水素 64.1g(1.76mol)の酢酸エチル溶液(874ml)に無水エタノール 103ml を加え 5℃に冷却した。その溶液に、攪拌しながらシアノギ酸エチル 145g(1.46mol) を 5~9℃で約 10 分間かけて滴下した。滴下後 0~10℃で約 20 時間反応した。この反応混合物にメタノール 580ml を 10℃以下で加え、析出したホルムイミダートの結晶を溶解した。その溶液を、ホルミルヒドラジンのメタノール溶液(メタノール 872ml 中ヒドラジン・一水和物 73g(1.46mol)とギ酸エチルエステル 119.2g(1.6mol) より調製した。)中に、10℃以下で攪拌しながら約 20 分間かけて滴下した。滴下後 5~10℃でさらに 1 時間攪拌した後、10%苛性ソーダ水溶液 702.4g を同温度下で約 30 分かけて滴下し、反応液の pH を 7 に調整した。この中和液を減圧下加熱して (45℃)、メタノールを約 1850ml 留去した。得られた濃縮残渣を 5℃で 1 時間攪拌し、結晶を完全に析出させる。これを濾過し、氷冷水 244ml で洗浄した後、得られた結晶を減圧下、加熱 (40℃) 乾燥し 130.97g のエチル β-ホルミルオキザルアミドラゾンを得た (収率 56.2%)。

実施例 5 1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルの製造法

実施例 5 (1) オルトギ酸トリエチル存在下の場合

- 20 エチル β-ホルミルオキザルアミドラゾン 130.97g(0.82mol)にオルトギ酸トリ

エチル 243.9g(1.64mol)およびトルエン 1310ml を加え、油浴 (110~120℃) 上で 2.5 時間加熱還流する。その後、常圧下で副生するエタノールを留去した。蒸留物の沸点が約 100℃になるまで、約 200g 留去した。得られた濃縮液を徐冷し、5~10℃で 1 時間冷却晶析した。析出結晶を濾過し、氷冷トルエン 249ml で結晶を洗淨後、得られた結晶を減圧下、加熱 (45℃) 乾燥し 112g の 1*H*-1,,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得た (収率 96.8%)。

融点 180~182℃

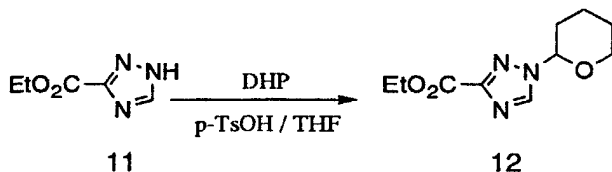
¹H NMR(CDCl₃) δ 1.30(t, 3H, J=6.9Hz) 4.22(q, 2H, J=6.9Hz) 8.66(s, 1H)

実施例 5 (2) p-トルエンスルホン酸存在下の場合

10 エチル β-ホルミルオキサザミドラゾン 500mg(3.42mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 60mg(0.32mmol)、DMF 1ml の混合物を 120℃で 3 時間加熱攪拌した。室温に冷却した後、トルエン 10ml を加え、氷冷下 1.5 時間加熱攪拌した。析出結晶を濾過し、氷冷トルエン 9ml で結晶を洗淨後、得られた結晶を減圧下、加熱 (45℃) 乾燥し 389mg の 1*H*-1,,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル

15 ルエステルを得た (収率 87.8%)。

実施例 6 1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルの製造



20 実施例 6 (1) p-トルエンスルホン酸を用いた場合

1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 1.25g(8.86mmol)の THF(4ml)懸濁液に p-トルエンスルホン酸・一水和物 51mg(0.27mmol) を加えた。この懸濁液に、攪拌しながら 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン 1ml(11mmol)を室温で滴下

した後、そのまま室温で2時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(15ml)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥(Na_2SO_4)した後、溶媒を減圧下濃縮し油状物1.98gを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製することにより、1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを無色の油状物として1.81g(収率91%)
5 得た。

NMR(CDCl_3) δ 1.43(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$) 1.66-1.74(m, 3H) 2.01-2.05(m, 2H) 2.21-2.25(m, 1H) 3.72-3.77(m, 1H) 4.07-4.11(m, 1H) 4.48(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$) 5.54(dd, 1H, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$) 8.37(s, 1H)

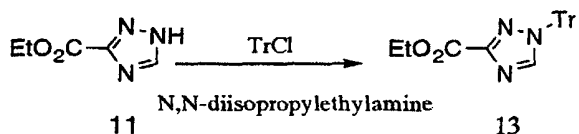
10 IR(neat) 1738 cm^{-1}

実施例6(2) ベンゼンスルホン酸を用いた場合

実施例6(1)のp-トルエンスルホン酸・一水和物の代わりに、触媒量のベンゼンスルホン酸を用いて反応を行い、1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

15

実施例7 1-トリチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルの製造



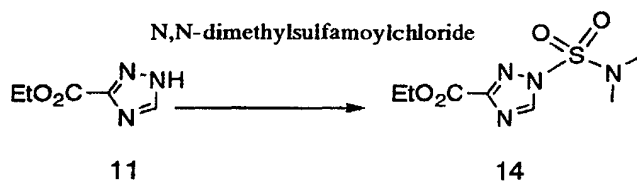
1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 7.62 g(54 mmol) をDMF(60 ml) に溶解し、室温下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(14 g, 108 mmol)
20 を加え、次いでトリチルクロリド(15.8 g, 56.7 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液に水(300 ml)と酢酸エチル(300 ml)を加え、結晶を濾取し、クロロホルム(150 ml)に溶解、水洗、乾燥した。溶媒を留去後、残留物をエーテルで結晶化すると標題化合物8.91 gを得た。さらに酢酸エチル層を水洗、乾燥し、溶媒を留去後、エーテルで結晶化すると標題化合物4.73 gを得た。合わせて1-トリ

チル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 13.64 g (収率 : 66 %) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.45(2H, q, J=7.2Hz), 7.11-7.13(6H, m), 7.32-7.36, 8.01(1H, s).

5

実施例 8 1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルの製造



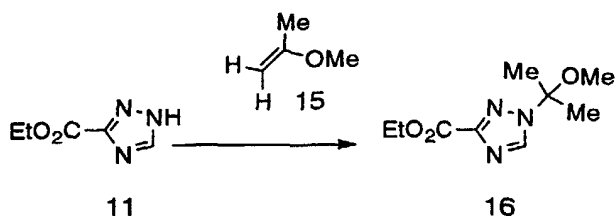
1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 1.02g(7.23mmol)の
 10 DMF(6ml)溶液にトリエチルアミン 1.46g(1.44mmol)を加えた。この溶液に、攪拌しながらジメチルスルファモイルクロライド 1.14g(7.94mmol)を氷冷下で滴下した後、室温で8時間攪拌した。この反応液に水(30ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗、乾燥(Na₂SO₄)した後、溶媒を減圧下濃縮し油状物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー
 15 (ヘキサン/酢酸エチル=2:1で溶出)で精製することにより、1-ジメチルスルファモイル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを白色結晶として 1.46g(収率 82%)得た。

融点: 78.5-81.5°C

NMR(CDCl₃) δ 1.44(t, 3H, J=7.2Hz) 3.06(s, 6H) 4.50(q, 2H, J=7.2Hz) 8.63(s, 1H)

20

実施例 9 (1) 1-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルの製造



1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 0.71g(5mmol)のTHF(3.5ml)スラリー液にベンゼンスルホン酸 1水和物 26mg(3mol%)を加えた。続けて 2-メトキシプロペン 0.72gml(10mmol)を氷冷下で滴下して加えたのち、室温で 2 時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(15ml)で抽出した後、飽和重曹水で洗浄、乾燥(MgSO₄)し減圧下濃縮し、黄色の油状物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1 で溶出)で精製することにより、1-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルを淡黄色の油状物として 0.50g(収率 47%)得た。

10 NMR(CDCl₃) δ 1.44(t,3H J=7.2Hz) 1.84(s,6H) 3.20(s,3H) 4.49(q,2H J=7.2Hz) 8.38(s,1H)

HPLC tR=26.7min

Column : Inertsil ODS-3 (5 μm) 4.6×250mm

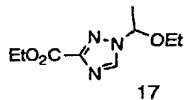
Mobile Phase: リン酸緩衝液(pH7) / アセトニトリル (85:15)

15 Flow Rate : 1.0mL/min Detector : 205nm

以下、実施例 9 (1) と同様の方法により、実施例 9 (2) ~ 9 (5) に記載の化合物を得た。

実施例 9 (2) 1-(1-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル

20 チル



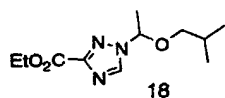
NMR(CDCl₃) δ 1.20(t,3H J=7.2Hz) 1.45(t,3H J=7.2Hz) 1.73 (d,3H J=6.0Hz)

3.41-3.62(m, 2H) 4.50(q, 2H $J=7.2\text{Hz}$) 5.69(q, 1H $J=6.0\text{Hz}$) 8.36(s, 1H)

融点: 59-60°C

実施例 9 (3) 1-(1-イソブトキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン

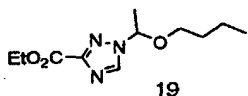
5 酸エチル



NMR(CDCl_3) δ 0.87(d, 3H $J=6.9\text{Hz}$) 0.88(d, 3H $J=6.9\text{Hz}$) 1.45(t, 3H $J=7.2\text{Hz}$)
1.73 (d, 3H $J=6.0\text{Hz}$) 1.77-1.90(m, 1H) 3.14(dd, 1H $J=6.6, 9.0\text{Hz}$) 3.28(dd, 1H
 $J=6.6, 9.0\text{Hz}$) 4.49(q, 2H $J=7.2\text{Hz}$) 5.66 (q, 1H $J=6.0\text{Hz}$) 8.34(s, 1H)

10 融点: 67°C

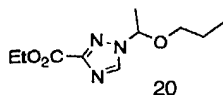
実施例 9 (4) 1-(1-ブトキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エ
チル



15 NMR(CDCl_3) δ 0.88(t, 3H $J=6.9\text{Hz}$) 1.25-1.40(m, 2H) 1.45(t, 3H $J=7.2\text{Hz}$)
1.45-1.60 (m, 2H) 1.73(d, 3H $J=6.0\text{Hz}$) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.46-3.54 (m, 1H)
4.50(q, 2H $J=7.2\text{Hz}$) 5.67 (q, 1H $J=6.0\text{Hz}$) 8.35(s, 1H)

融点: 42-3°C

20 実施例 9 (5) 1-(1-プロポキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸
エチル



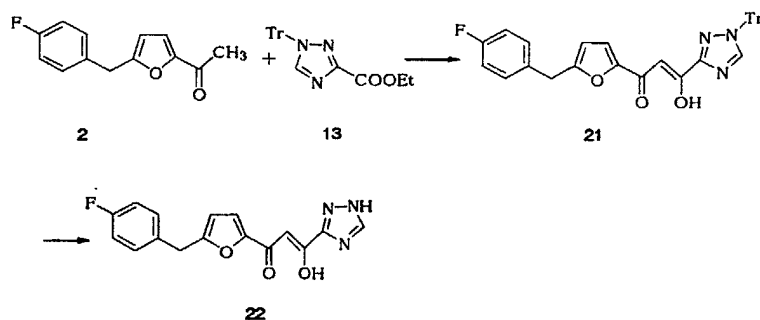
NMR(CDCl_3) δ 0.89(t, 3H $J=6.9\text{Hz}$) 1.45(t, 3H $J=7.2\text{Hz}$) 1.45-1.60 (m, 2H)

1.73(d, 3H J=6.0Hz) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.46-3.54 (m, 1H) 4.50(q, 2H J=7.2Hz) 5.67 (q, 1H J=6.0Hz) 8.35(s, 1H)

融点: 31-2°C

5 実施例 10 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンの製造

実施例 10 (1) 保護基がトリチル基の場合



- 10 5-(4-フルオロベンジル)-2-アセチルフラン 624g(2.86mol)のテトラヒドロフラン溶液(3.0l)に 1.0M Lithium bis(trimethylsilyl)amide テトラヒドロフラン溶液 5.72L(2.0eq)を-32~-25°Cにて加えた。同温度にて 1.5 時間攪拌した。1-Trityl-3-ethoxycarbonyl-1,2,4-triazole 1.26kg(1.15eq)のテトラヒドロフラン溶液(11.2L)を-32~-7°Cにて加えた。反応混合物を 25°Cで 2 時間攪拌した。希塩酸に
- 15 反応混合物を注ぎこみ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、溶媒を減圧下濃縮してスラリー状残渣を得た。結晶をろ別、1.53kg(95.8%)の保護体を得た。

この結晶をジオキサン(7.5L)で懸濁させ、1.5N 塩酸 2.74L(3.0eq)を加え、70°Cにて 1 時間攪拌した。冷却後、1.5N 苛性ソーダ 2.74L(3.0eq)を加え析出した結晶をろ別した。この結晶を酢酸エチルに懸濁させ、希苛性ソーダ水溶液にて、化

20 合物を溶解させた。分液後、水溶液を濃塩酸で pH=4 にした。析出した結晶をろ過した。この結晶をテトラヒドロフラン-エチルアルコールより再結晶して標題

化合物 548g (64%)を得た。

融点 : 183-185 °C

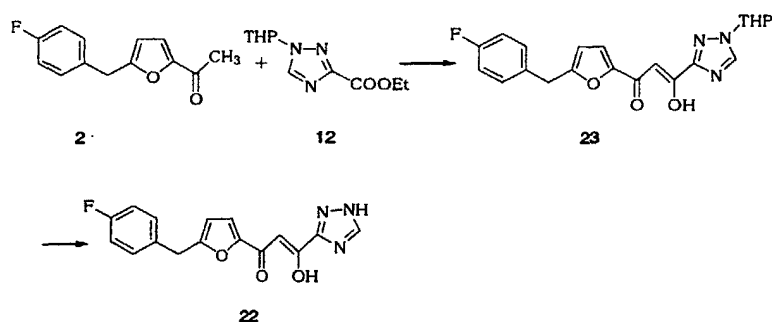
元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

5 分析値 (%): C, 61.22; H, 3.72; N, 13.41; F, 6.03.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.15(2H, s), 6.47(1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.93(1H, s), 7.17(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.31-7.37(2H, m), 7.50(1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.70(1H, brs).

実施例 10 (2) 保護基がテトラヒドロピラン-2-イルの場合



10

実施例 10 (2-1)

2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 0.70g(3.2mmol)と 1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 0.72g(3.2mmol)の THF(7ml)混合溶液に 28%ナトリウムメトキシド-メタノール 溶液 0.64g(3.2mmol)を氷冷下で滴下した後、室温で 14 時間攪拌した。この反応 液に 1.8%酢酸水溶液(20ml)を加え、酢酸エチル(30ml)で抽出した。抽出液を飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗、乾燥(Na_2SO_4)した後、溶媒を減圧下濃 縮し油状物 1.4g を得た。これをイソプロピルアルコールで結晶化することにより、 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1-(テトラヒドロ 20 ピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノン を淡黄色結晶として 0.77g(収率 61%)得た。

融点: 128-130°C

NMR(CDCl₃) δ 1.66-1.76(m, 3H) 2.03-2.08(m, 2H) 2.21-2.27(m, 1H) 3.70-3.78(m, 1H) 3.99-4.13(m, 1H) 4.04(s, 2H) 5.55(dd, 1H, J=3.0, 9.0Hz) 6.15(d, 1H, J=3.3Hz) 6.99-7.25(m, 5H) 7.02(s, 1H) 8.36(s, 1H)

- 5 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノン 0.40g(1mmol)、1 規定希塩酸(2ml)、メタノール(2ml)の混合物を 75°Cの油浴下で 2 時間攪拌した。この反応液を室温まで放冷した後に氷冷下で 15 分攪拌した。析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄することにより、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-
10 ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンを淡黄色結晶として 0.29g(収率 93%)得た。

実施例 10 (2-2)

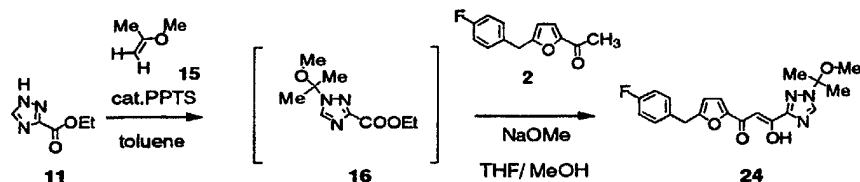
- 実施例 10 (2-1)と同様に、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-
15 ヒドロキシ-3-[1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノンを得、次に、濃塩酸/イソプロピルアルコールで処理し、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン 塩酸塩を単離した。得られた塩酸塩を含水 T H F に加え、析出した結晶をろ取し、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-
20 (1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンを得た。

実施例 10 (2-3)

- 実施例 10 (2-1)と同様に、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-
ヒドロキシ-3-[1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロ
25 ペノンを得、次に、濃塩酸/メタノールで処理し、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン

塩酸塩を単離した。得られた塩酸塩を含水THFに加え、当量の炭酸ナトリウムで中和した。析出した結晶をろ取し、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンを得た。

5 実施例 11 (1) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノンの製造



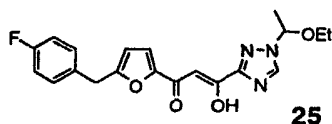
1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル 7.06g(50mmol)のトルエン (35ml) スラリー液に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム 1 水和物 0.38g(3mol%) を加えた。続けて 2-メトキシプロペン 4.69g(65mmol)を室温で滴下して加え、45℃で 2 時間攪拌した。反応終了確認後、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 10.91g(50mmol)と THF35ml を加え、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 13.5ml(65mmol)を氷冷下で滴下した。この反応液を 60℃に
15 昇温し 3 時間攪拌した後、放冷して終夜室温放置した。この反応液に氷冷下で 13.7%酢酸水溶液 28.5g を滴下し、有機層を分取した。抽出液を 5%食塩水(28.5g)で洗浄した後、50mmHg、45℃で濃縮し油状物 26.71g を得た。これをイソプロピルアルコール(42ml)で結晶化することにより、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノンを黄色結晶として 14.58g(収率 75.7%)得た。
20

NMR(CDCl₃) δ 1.86(s,6H) 3.22(s,3H) 4.05(s,2H) 6.16(d,1H, J=3.3Hz) 6.99-7.05(m,2H) 7.02(s,1H) 7.20-7.25(m,3H) 8.38(s,1H)

融点: 111℃

以下、実施例 11 (1) と同様の方法により、実施例 11 (2) ~ 11 (5) に記載の化合物を得た。

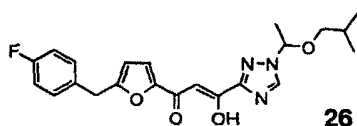
- 実施例 11 (2) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ
5 -3-[1-(1-エトキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロベノン



NMR(CDCl₃) δ 1.20(t, 3H J=7.2Hz) 1.75(d, 3H J=6.0Hz) 3.44-3.63(m, 2H)
4.05(s, 2H) 5.69 (q, 1H J=6.0Hz) 6.16 (d, 1H J=3.3Hz) 6.99-7.05(m, 2H) 7.02(s, 1H)
7.20-7.26(m, 3H) 8.35(s, 1H)

10 融点: 85-87°C

- 実施例 11 (3) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ
-3-[1-(1-イソブトキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロベノン

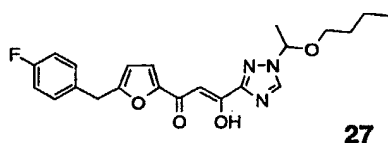


- 15 NMR(CDCl₃) δ 0.88(d, 3H J=6.6Hz) 0.89(d, 3H J=6.6Hz) 1.75(d, 3H J=6.0Hz)
1.78-1.91(m, 1H) 3.17(dd, 1H J=6.6, 9.0Hz) 3.29(dd, 1H J=6.6, 9.0Hz) 4.05(s, 2H)
5.66 (q, 1H J=6.0Hz) 6.16 (d, 1H J=3.3Hz) 6.99-7.05(m, 2H) 7.02(s, 1H) 7.20-
7.25(m, 3H) 8.34(s, 1H)

融点: 70°C

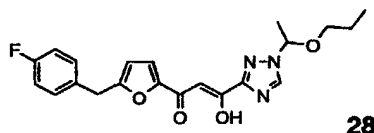
20

- 実施例 11 (4) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ
3-[1-(1-ブトキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロベノン



- NMR(CDCl₃) δ 0.89(t, 3H $J=7.2$ Hz) 1.27-1.37(m, 2H) 1.50-1.59(m, 2H)
 1.75(d, 3H $J=6.0$ Hz) 3.47-3.53(m, 2H) 4.05(s, 2H) 5.67 (q, 1H $J=6.0$ Hz) 6.16 (d, 1H
 $J=3.3$ Hz) 6.99-7.05(m, 2H) 7.02(s, 1H) 7.20-7.26(m, 3H) 8.34(s, 1H)
- 5 IR(neat) = 3117, 2960, 2935, 2874, 1736, 1714, 1606 cm⁻¹

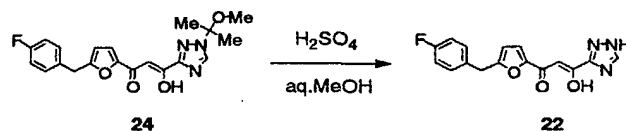
実施例 11 (5) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ
 -3-[1-(1-プロポキシエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノン



- 10 NMR(CDCl₃) δ 0.90(t, 3H $J=7.2$ Hz) 1.53-1.65(m, 2H) 1.75(d, 3H $J=6.0$ Hz)
 3.33-3.41(m, 1H) 3.44-3.52(m, 1H) 4.05(s, 2H) 5.68 (q, 1H $J=6.0$ Hz) 6.16 (d, 1H
 $J=3.3$ Hz) 6.99-7.05(m, 2H) 7.02(s, 1H) 7.20-7.25(m, 3H) 8.35(s, 1H)

融点: 67-68°C

- 15 実施例 12 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-
 1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン



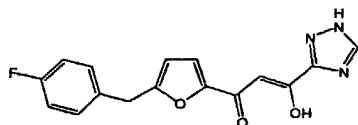
- 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1-(1-メトキシ
 -1-メチルエチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロペノン 4g(10.4mmol)の2%
 20 硫酸水(10.2ml)-メタノール(30ml)混合溶液を60°Cで1時間攪拌した。この反応液

を放冷し、室温で1時間攪拌した。析出結晶を濾取し、75%メタノール(20ml)で洗浄することにより、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンに淡黄色結晶として2.72g(収率83.4%)得た。

- 5 なお、実施例11(2)～11(5)で得られた化合物からも、実施例12と同様に脱保護し、1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンを得た。

- 実施例13(1) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-
10 3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンのI型結晶の製造

- 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン712gを THF 7L に加熱溶解し、得られた溶液を濾過した後、THF 2Lで洗浄した。得られたろ液を減圧下濃縮しながら 99.5% EtOH 14Lを徐々に加えた。さらに減圧下濃縮し残液量を 8.3 kgとした。得られるスラリー
15 を1時間水冷攪拌した後、ろ過しI型結晶 548 gを得た。I型結晶は、単結晶X線回折より、式：



で示される化学構造を有する異性体であることを確認した。

- 20 元素分析 : $C_{16}H_{11}FN_3O_3$ として
計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.
分析値 (%): C, 61.22; H, 3.72; N, 13.41; F, 6.03.

単結晶X線回折による結晶パラメータ

単位格子寸法: $a = 32.432(2)\text{\AA}$

$b = 10.886(2)\text{\AA}$

$c = 7.960(2)\text{\AA}$

$\alpha = 90.00^\circ$

5 $\beta = 90.00^\circ$

$\gamma = 90.00^\circ$

$V = 2810(1)\text{\AA}^3$

$Z = 8$

空間群: Pbca

10 密度: 1.481 g/cm^3

I 型結晶の粉末 X 線回折の主ピークの回折角度 (2θ) および強度

回折角度 (2θ)	強度
20.380	5945
21.280	5455
21.340	4958
23.140	4053
23.360	7218
23.540	8173
25.860	4615
27.460	4138
27.500	4068
28.100	5143
28.180	4980
29.400	4528
29.480	4848

示差走査熱量測定

ピーク ($^\circ\text{C}$)	ΔH (J/g)
185.831	149.181

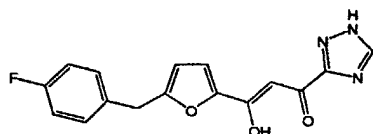
15

実施例 13 (2) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-
3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンの I 型結晶の製造

1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン 4 gを THF/H₂O(50:3) 21.2ml に加熱溶解し、濾過した後、濾液に氷冷下 THF/H₂O(3:94) 40ml を徐々に加えた。得られたスラリーを 1 時間水冷攪拌した後、濾過、水洗し I 型結晶を得た。本実施例で得られた結晶について
5 各種機器分析を行った結果、実施例 13 (1) の I 型結晶と同様のデータを示した。

実施例 13 (3) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンの II 型結晶の製造

10 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン 2 gを酢酸エチル 600ml に加熱溶解し、濾過した後室温で放置し、常圧乾固した。得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し II 型結晶を得た。II 型結晶は、単結晶 X 線回折より、式：



15 で示される化学構造を有する異性体であることを確認した。

単結晶 X 線回折による結晶パラメータ

単位格子寸法： $a = 11.9003(7)\text{\AA}$

$b = 9.7183(5)\text{\AA}$

20 $c = 13.2617(8)\text{\AA}$

$\alpha = 90.00^\circ$

$\beta = 109.450(4)^\circ$

$\gamma = 90.00^\circ$

$V = 1446.2(1)\text{\AA}^3$

$$Z = 4$$

空間群: $P2_1/n$ 密度: 1.439 g/cm³5 II 型結晶の粉末X線回折の主ピークの回折角度 (2θ) および強度

回折角度 (2θ)	強度
8.760	12805
19.600	8023
22.080	8473
23.760	20195
26.200	33235
27.580	11623
29.080	4913

示差走査熱量測定

ピーク (°C)	ΔH (J/g)
177.8	142.09
184.07	3.616

- 実施例 13 (4) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-
- 10 3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノンの III 型結晶の製造
- 1g の 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロペノン塩酸塩に、メタノール 10ml を加え加熱攪拌した後メタノールを減圧濃縮した。同様にメタノール 10ml で同様の操作を行った。再度同様にメタノール 10ml で同様の操作を行った後、得られたスラリーを一晚を放
- 15 置し、結晶を分離後メタノールで洗浄して III 型結晶を得た。

元素分析: C₁₆H₁₂FN₃O₃ として

計算値: C, 61.43; H, 3.86; F, 6.06; N, 13.41; Cl 0.00.

分析値: C, 60.23; H, 3.98; F, 5.85; N, 13.38; Cl <0.10.

III 型結晶の粉末X線回折の主ピークの回折角度 (2θ) および強度

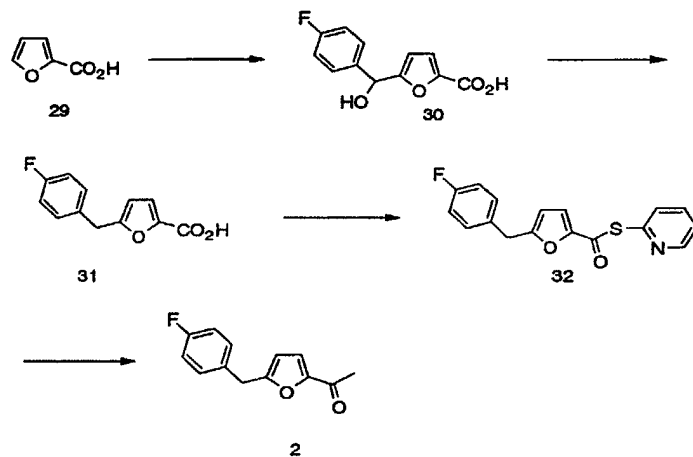
回折角度 (2θ)	強度
10.520	4020
13.860	10368
15.680	11768
18.160	4363
22.840	6723
26.180	6335
28.120	3928

示差走査熱量測定

ピーク ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
130.8	-9.116
186.13	144.3

- 5 以下に2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランの製造法の別法を記載する。

実施例 14 (1) 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランの製造法 (別法 1)



- (1) 2-フランカルボン酸 (5.6 g, 50 mmol) を文献 (Tetrahedron Letters, 1979, 10 51, p469) 記載の方法に準じて 4-フルオロベンズアルデヒド (6.8 g, 55 mmol) と反応させた。後処理で得られた粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、5-[[1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ]メチル]-フラン-2-カルボン酸 (8.1 g, 収率 : 69 %) を得た。融点 : 139-140 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

NMR(CDCl₃) δ : 5.88(1H, s), 6.28(1H, d, J=3.6Hz), 7.07(2H, t, J=8.7Hz), 7.25(1H, d, J=3.6Hz), 7.39-7.44(2H, m).

(2) 上記化合物 (4.72 g, 20 mmol) を文献 (Tetrahedron, 1995, 51, p11043) 記載の方法に準じ、トリメチルクロロシラン (10.8 g, 100 mmol) とヨウ化ナトリウム (15 g, 100 mmol) で還元して、5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボン酸 (3.52 g, 収率 : 80 %) を結晶として得た。

NMR(d₆-DMSO) δ : 4.05(2H, s), 6.31(1H, d, J=3.3Hz), 7.12-7.18(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 12.9(1H, brs).

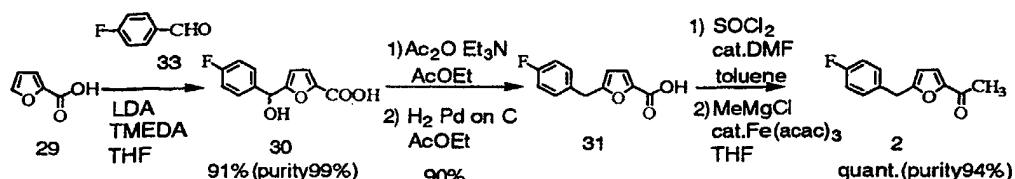
(3) 上記化合物 (3.52 g, 16 mmol) を文献 (Bull.Chem.Soc.Japan., 1974, 47, p1777) 記載の方法に準じ、ジピリジルジスルフィド (4.2 g, 19.2 mmol) とトリフェニルホスフィン (5.04 g, 19.2 mmol) を反応させることにより、5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボン酸 2-ピリジルチオエステル (3.7 g, 収率 : 77 %) を得た。融点 : 88-89 °C

NMR(CDCl₃) δ : 4.04(2H, s), 6.15(1H, d, J=3.3Hz), 7.03(2H, t, J=8.7Hz), 7.22(1H, d, J=3.3Hz), 7.22-7.26(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.70-7.79(2H, m), 8.63-8.66(1H, m).

(4) 上記化合物 (3.7 g, 12.4 mmol) を文献 (Bull.Chem.Soc.Japan., 1974, 47, p1777) 記載の方法に準じ、メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (1 M, 14 ml) と反応させることにより、油状物として 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)-フラン (2.7 g) を定量的に得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.43(3H, s), 4.01(2H, s), 6.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.01(2H, t, J=9.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.23(2H, m).

実施例 14 (2) 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランの製造法 (別法 2)



(1) 25% LDA (THF/ヘプタン/エチルベンゼン) 混合溶液 27.5ml (30mmol) を -50°C に冷却し、テトラメチルエチレンジアミン 7.5ml (30mmol) を加えた後、攪拌しながら -45°C 以下で 2-フランカルボン酸 2.24g (20mmol) の THF 溶液 (12ml) を 25 分間で滴下した。滴下後 -50°C で 1 時間攪拌し、得られた懸濁液に THF 40ml を加えた後、4-フルオロベンズアルデヒド 3.8ml (35mmol) を一気に加えることにより温度は -50°C から -15°C に上昇した。その後氷冷下 30 分間攪拌した後、水 40ml を加えた。有機層をさらに 1N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。得られたアルカリ層をトルエンで洗浄後、希塩酸で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) 後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をトルエンで結晶化し、冷トルエンで洗浄することにより、4.29g のヒドロキシカルボン酸を得た (収率 91%)。

(2) ヒドロキシカルボン酸 1.18g (5 mmol) とトリエチルアミン 1.52g (15mmol) の酢酸エチル溶液 (15ml) に、氷冷下、酢酸無水物 1.16g (11.4mmol) の酢酸エチル溶液 (1ml) を滴下した。滴下後、氷冷下でさらに 30 分間攪拌した。次いでトリエチルアミン 253mg (2.5mmol) および 10% パラジウム炭素 180mg を加えた後、常圧の水素雰囲気下で 4.5 時間攪拌した。反応後、触媒をろ別し得られたろ液に希塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサンで結晶化し、n-ヘキサンで洗浄することにより、991mg のカルボン酸を得た (収率 90%)。

(3) カルボン酸 1.00g (4.54 mmol) のトルエン (5ml) 懸濁液にチオニルクロリド 648mg (5.44 mmol) および DMF (0.03ml) を加え、80°C で 1.5 時間加熱攪拌した。溶媒および過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、再度トルエンを 5ml を加え、

- これを減圧下留去した。得られた残渣に THF10ml および鉄アセチルアセトナート $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 48mg(0.12mmol) を加え、 -20°C に冷却した。窒素雰囲気下で攪拌しながら -10°C 以下で 3M メチルマグネシウムクロリドの THF 溶液 1.75ml(5.25mmol) を 10 分間で滴下した。滴下後 -20°C で 30 分間攪拌した後、反応液に希塩酸を加え、これをトルエンで抽出した。この抽出液を水洗、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、再度水洗した後、減圧下で溶媒を留去して 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランを 1.02g 得た(収率は定量的)。

本発明の製造法に従い、以下の化合物を合成した。

- 10 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

融点 : $121-123^\circ\text{C}$ 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_3$ として

計算値 (%) : C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83; F, 6.04.

- 15 分析値 (%) : C, 57.25; H, 3.58; N, 17.53; F, 5.81.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.16(2H, s), 6.51(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 7.18(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32-7.38(2H, m), 7.65(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$).

- 20 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

融点 : $179-182^\circ\text{C}$ 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$ として

計算値 (%) : C, 62.38; H, 4.31; N, 12.84; F, 5.80.

分析値 (%) : C, 62.29; H, 4.16; N, 11.65; F, 5.78.

- 25 NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.43(3H, s), 4.14(2H, s), 6.46(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.88(1H, s), 7.15-7.20(2H, m), 7.31-7.36(2H, m), 7.49(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 14.3(1H, brs).

1-[5-(4-クロロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

融点 : 96-99 °C 再結晶溶媒 : エタノール

5 元素分析 : $C_{11}H_{11}ClN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 58.28; H, 3.67; N, 12.74; Cl, 10.75.

分析値 (%): C, 58.16; H, 3.80; N, 12.40; Cl, 10.50.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.16(2H, s), 6.49(1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.93(1H, s), 7.30-7.43(4H, m), 7.52(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.75(1H, brs).

10

1-(5-ベンジルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

融点 : 176-179 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 : $C_{11}H_{11}N_3O_3$ 0.15 C_6H_6O として

15 計算値 (%): C, 64.63; H, 4.64; N, 13.62.

分析値 (%): C, 64.41; H, 4.40; N, 13.42.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.14(2H, s), 6.48(1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.93(1H, s), 7.24-7.38(5H, m), 7.51(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.72(1H, brs), 14.7(1H, brs).

20 1-[[5-(4-フルオロベンジル)-3-メチル]フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

融点 : 191-192 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 : $C_{17}H_{14}FN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 62.38; H, 4.31; N, 12.84; F, 5.80.

25 分析値 (%): C, 62.23; H, 4.29; N, 12.79; F, 5.79.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.36(3H, s), 4.10(2H, s), 6.34(1H, s), 6.89(1H, s), 7.18(2H,

t, J=9.0Hz), 7.32-7.37(2H, m), 8.70(1H, brs).

3-ヒドロキシ-1-[5-(4-メトキシベンジル)フラン-2-イル]-3-(1H-[1,2,4]トリア
ゾール-3-イル)-プロペノン

5 融点 : 114-116 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 : $C_{17}H_{15}N_3O_4$ として

計算値 (%): C, 62.76; H, 4.65; N, 12.92.

分析値 (%): C, 62.90; H, 4.57; N, 12.26.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.73(3H, s), 4.07(2H, s), 6.44(1H, d, J=3.3Hz), 6.91(2H, d,
10 J=8.7Hz), 6.92(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.7Hz), 7.50(1H, d, J=3.3Hz), 8.77(1H,
brs).

1-[5-(3-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリア
ゾール-3-イル)-プロペノン

15 融点 : 140-143 °C 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 : $C_{14}H_{12}FN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.41; H, 3.84; N, 13.05; F, 5.97.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.19(2H, s), 6.52(1H, d, J=3.3Hz), 6.95(1H, s), 7.10-7.18(3H,
20 m), 7.36-7.41(1H, m), 7.52(1H, d, J=3.3Hz), 8.77(1H, brs), 14.7(1H, brs).

1-[5-(2-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリア
ゾール-3-イル)-プロペノン

融点 : 182-184 °C 再結晶溶媒 : エタノール-エーテル

25 元素分析 : $C_{14}H_{12}FN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.47; H, 3.90; N, 13.04; F, 5.99.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.18(2H, s), 6.46(1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.94(1H, s), 7.17-7.26(2H, m), 7.32-7.40(2H, m), 7.51(1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.79(1H, brs).

- 5 3-ヒドロキシ-1-[5-(4-メチルベンジル)フラン-2-イル]-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

融点: 166-167 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

元素分析: $C_{17}H_{13}N_3O_3$ 0.1 $C_{17}H_{13}O_3$ として

計算値 (%): C, 65.69; H, 5.01; N, 13.21.

- 10 分析値 (%): C, 65.45; H, 4.93; N, 13.37.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.28(3H, s), 4.09(2H, s), 6.46(1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.93(1H, s), 7.13-7.18(4H, m), 7.51(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.76(1H, brs), 14.7(1H, brs).

- 15 プロペノン誘導体の HIV-1 インテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) DNA 溶液の調製

- アマシャムファルマシア社により合成された以下の各 DNA を、KTE バッファー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液 (2pmol/ μ l) 及びターゲット DNA 溶液 (5pmol/ μ l) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。
- 20

(基質 DNA 配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

- 25 (ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (IC₅₀ 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM Na₂CO₃, 10mM NaHCO₃) に溶かし、濃度を 40 µg/ml にした。この溶
5 液、各 50 µl をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na₂HPO₄, 0.14mM KH₂PO₄) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 µl を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 (2pmol/µl) 50 µl を
10 加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM MnCl₂, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 µg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 µl、ターゲット DNA (5pmol/µl) 1 µl 及び蒸
15 留水 32 µl から調製した反応溶液 45 µl を加えた。さらに各ウエルに被検化合物の DMSO 溶液 6 µl を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6 µl を加える。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 µl を加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40,
20 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9 µl を加えた。

各プレートを 30 °C で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッ
ファーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン
抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ベーリンガー社製) を 100 µl 加え、30 °C
で 1 時間結合させた後、0.05 % Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン
25 酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッ
ファー (組成: 10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社

製), 5mM MgCl₂, 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸(pH 9.5)) を 150 μl 加えて 30 °C で 2 時間反応させ、1 N NaOH 溶液 50 μl を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

5 C abs. ; 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

PC abs. : PC の吸光度

次に IC₅₀ 値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。すなわち阻害率 50 % をはさむ 2 点の濃度において、x μg/ml の濃度で阻害率 X %、y μg/ml の濃度で阻害率 Y % をそれぞれ示す時、IC₅₀ (μg/ml) = $x - \{(X - 50)(x - y) / (X - Y)\}$ となる。

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 (IC₅₀) を以下の表に示す。

表

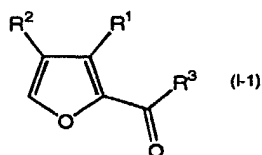
化合物 No.	IC ₅₀ (μg/ml)
22	0.53

15 産業上の利用可能性

2-アシルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応を行うことによって、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体を、工業的かつ商業的に製造することができる。また、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体を工業的に製造することができる。これらの製造法を実施することにより、抗インテグラーゼ阻害薬、抗 HIV 薬である式 (IV-1) または式 (IV-2) で示される化合物を安定して多量に供給することができる。

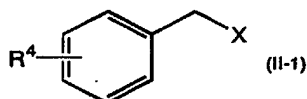
請求の範囲

1. 式 (I-1) :



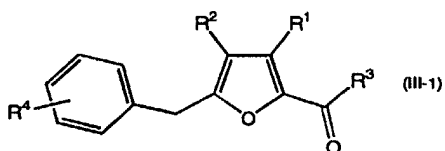
- 5 (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わし、 R^3 は置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアルコキシを表わす)

で示される化合物に、式 (II-1) :



- 10 (式中、 R^4 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わし、Xはハロゲンを表わす)

で示される化合物を、ルイス酸の存在下で反応させることを特徴とする、式 (III-1) :



- 15 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法。

2. 反応溶媒が塩化メチレンである請求の範囲第1項記載の製造法。

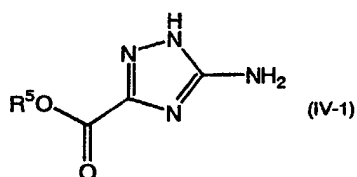
3. 反応溶媒が水である請求の範囲第1項記載の製造法。

4. R^3 がメチルである請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の製造法。

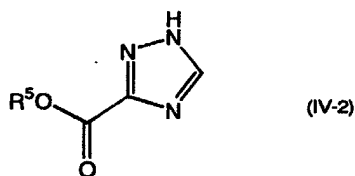
- 20 5. R^1 および R^2 が水素である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の製造法。

6. R^4 が 4-フルオロである請求の範囲第 1 項～第 5 項のいずれかに記載の製造法。

7. 還元剤の存在下、式 (IV-1) :



5 (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよいアルキルである) で示される化合物を亜硝酸アルカリ金属または亜硝酸アルカリ土類金属と反応させることを特徴とする式 (IV-2) :



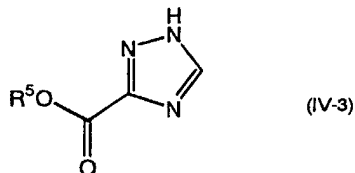
(式中、 R^5 は前記と同意義である) で示される化合物の製造法。

10 8. 還元剤として次亜リン酸の存在下、式 (IV-1) で示される化合物を亜硝酸アルカリ金属と反応させることを特徴とする請求の範囲第 7 項記載の製造法。

9. 少量のアルコールを添加して行う請求の範囲第 7 項または第 8 項記載の製造法。

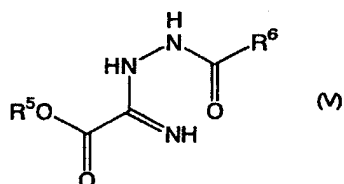
10. R^5 が水素である請求の範囲第 7 項～第 9 項のいずれかに記載の製造法。

15 11. 請求の範囲第 10 項記載の方法により、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸を得、次いでエステル化することを特徴とする式 (IV-3) :

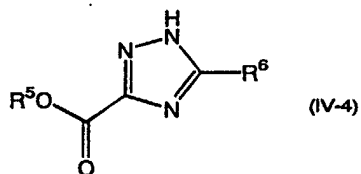


(式中、 R^5 は置換されていてもよいアルキルである)で示される化合物の製造法。

12. 式(V):



- 5 (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよいアルキル、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を、トリアルキルオルソエステルまたは酸触媒存在下で閉環させることを特徴とする式(IV-4):

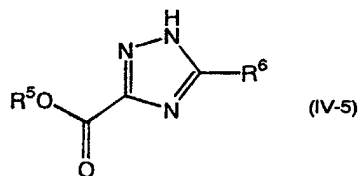


- 10 (式中、 R^5 および R^6 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法。

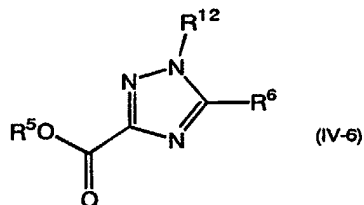
13. R^5 が置換されていてもよいアルキルである請求の範囲第12項記載の製造法。

14. R^5 が置換されていてもよいアルキルであり、 R^6 が水素である請求の範囲第12項記載の製造法。

- 15 15. 請求の範囲第7項～第9項、第11項～第14項のいずれかに記載の方法により、式(IV-5):



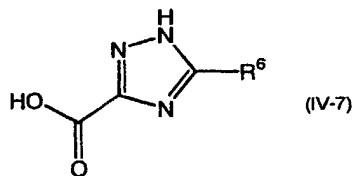
- (式中、 R^5 は置換されていてもよいアルキル、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^7X (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、またはホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式(IV-6)：



10

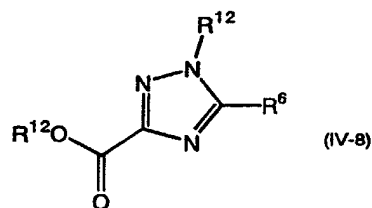
(式中、 R^5 および R^6 は前記と同意義、 R^{12} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである)で示される化合物の製造法。

- 15 16. 請求の範囲第10項または第12項記載の方法により、式(IV-7)：



- (式中、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^7X (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^8O)R^9$
- 20

$C = CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、またはホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式 (IV-8) :



(式中、 R^6 は前記と同意義、 R^{12} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメ

10 チルである)で示される化合物の製造法。

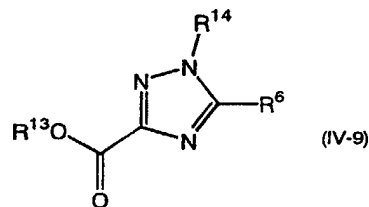
17. 式： R^7X (式中、 R^7 はトリチルである)で示される化合物を反応させることを特徴とする請求の範囲第15項または第16項記載の製造法。

18. 式： $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 と R^{10} が一緒になってトリメチレンであり、 R^9 および R^{11} が水素である)で示される化合物を反応さ

15 せることを特徴とする請求の範囲第15項または第16項記載の製造法。

19. 式： $(R^8O)R^9C=CR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 および R^9 がメチルであり、 R^{10} および R^{11} が水素である)で示される化合物を反応させることを特徴とする請求の範囲第15項または第16項記載の製造法。

20. 式 (IV-9) :



(式中、 R^6 は水素またはアルキル、 R^{13} はアルキル、式： $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、またはアルコキシメチルである)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素またはアルキル、または

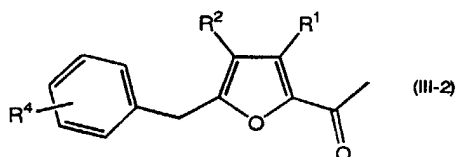
5 は R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチル、 R^{14} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CHR^{10}R^{11}$ (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である)で示される基、またはヒドロキシメチルである。但し、 R^6 が水素、 R^{13} がメチル、かつ R^{14} がトリチルである場合、 R^8 が水素、

10 R^{13} がメチル、かつ R^{14} がテトラヒドロピラン-2-イルである場合、および R^6 が水素、 R^{13} がエチル、かつ R^{14} がトリチルである場合を除く。)で示される化合物。

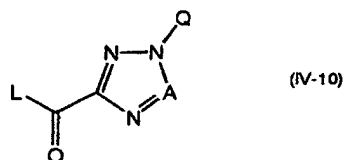
21. R^6 が水素であり、 R^{13} がメチルまたはエチルであり、 R^{14} がテトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、

15 N, N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-メチル)エチル、(1-エトキシ)エチル、(1-エトキシ-1-メチル)エチル、(1-n-プロポキシ)エチル、(1-n-ブトキシ)エチル、または(1-イソブトキシ)エチルである請求の範囲第20項記載の化合物。

22. 請求の範囲第4項記載の方法により式(III-2)：

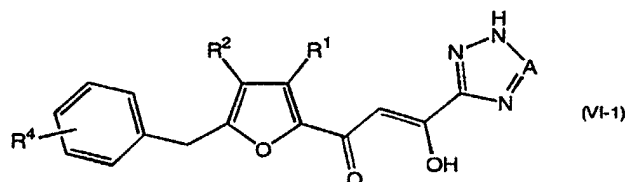


(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンを表わす)で示される化合物を得、該式(III-2)で示される化合物に、式(IV-10)：



(式中、AはCR⁶またはNを表わし、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、Qは保護基を表わし、Lは脱離基を表わす)で示される化合物を、塩基の存在下反応させ、次いでQを脱保護

5 することを特徴とする、式(VI-1)：



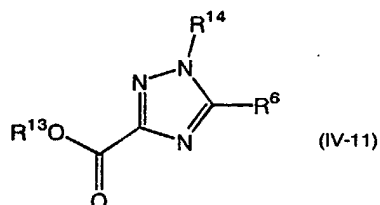
(式中、R¹、R²、R⁴、およびAは前記と同意義である)で示される化合物の製造法。

23. R¹およびR²が水素であり、R⁴がハロゲンである請求の範囲第22項記載の製造法。

24. R⁴が4-フルオロである請求の範囲第22項または第23項記載の製造法。

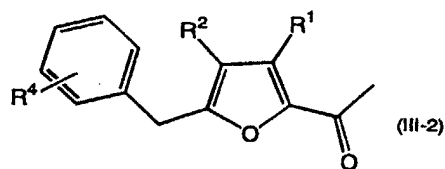
25. AがCHである請求の範囲第22項～第24項のいずれかに記載の製造法。

15 26. 請求の範囲第15項または第16項記載の製造法により、式(IV-11)：

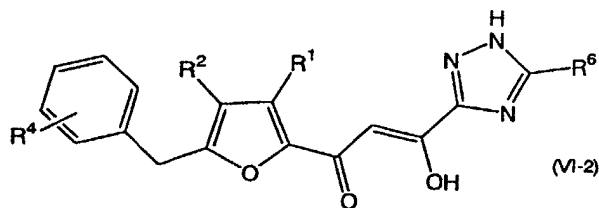


(式中、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていても

- よいアリール、 R^{13} は置換されていてもよいアルキル、式： $-R^7$ （式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである）で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CH(R^{10})R^{11}$ （式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす）で示される基、またはヒドロキシメチル、 R^{14} は式： $-R^7$ （式中、 R^7 は前記と同意義である）で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CH(R^{10})R^{11}$ （式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は前記と同意義である）で示される基、またはヒドロキシメチルである）で示される化合物を得、次いで塩基の存在下、式（III-2）：

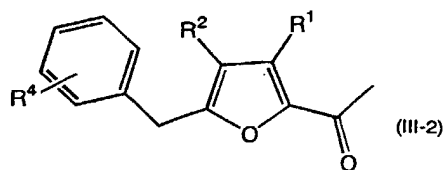


（式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンである）で示される化合物と反応させ、次いで R^{14} を脱保護することを特徴とする式（VI-2）：



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義である）で示される化合物の製造法。

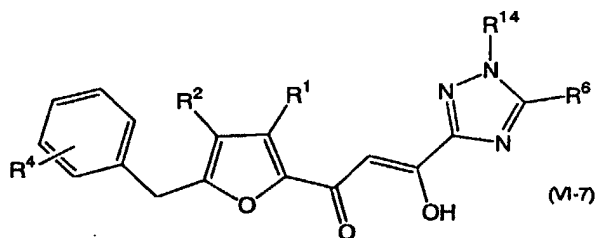
27. 式（III-2）：



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンである)で示される化合物が、請求の範囲第4項記載の製造法により得られたものである請求の範囲第26項記載の製造法。

- 5 28. R^1 、 R^2 、および R^6 が水素であり、 R^4 がハロゲンである請求の範囲第26項または第27項記載の製造法。

29. 式(VI-7) :

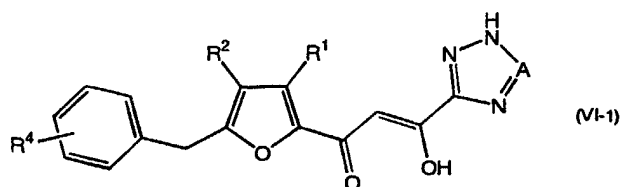


- (式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、またはハロゲンであり、 R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、 R^{14} は式： $-R^7$ (式中、 R^7 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、または置換されていてもよいアルコキシメチルである)で示される基、式： $-C(OR^8)R^9-CH(R^{10})R^{11}$ (式中、 R^8 はアルキル、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル、または R^8 と R^{10} が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、またはヒドロキシメチルである)で示される化合物。
- 10
- 15

30. R^4 が4-フルオロであり、 R^1 、 R^2 および R^6 が水素であり、 R^{14} がトリチル、テトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、N,N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-メチル)エチル、(1-エトキシ)エチル、(1-エトキシ-1-メチル)エチル、(1-n-プロポキシ)エチル、(1-n-ブトキシ)エチル、または(1-イ
- 20

ソブトキシ) エチルである請求の範囲第 29 項記載の化合物。

31. 式 (VI-1) :



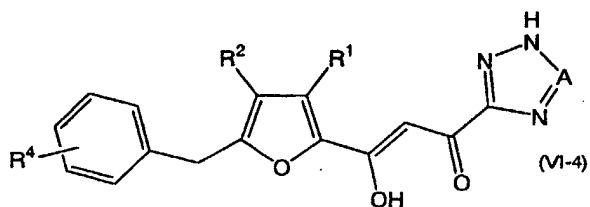
(式中、AはCR⁶またはNを表わし、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキ
5 ル、または置換されていてもよいアリールであり、R¹、R²、およびR⁴はそれ
ぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアル
コキシ、またはハロゲンである) で示される化学構造を有する異性体の結晶。

32. R¹およびR²が水素であり、R⁴がp-フルオロであり、AがCHである
請求の範囲第 31 項記載の結晶。

10 33. 単結晶X線回折による結晶パラメータが、単位格子寸法: $a = 32.432(2)\text{\AA}$,
 $b = 10.886(2)\text{\AA}$, $c = 7.960(2)\text{\AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 2810(1)\text{\AA}^3$,
 $Z = 8$, 空間群: Pbca, 密度: 1.481 g/cm^3 である請求の範囲第 32 項記載の結晶。

34. 粉末X線回折による回折パターンが、回折角度(2θ) = 20.380, 21.280,
21.340, 23.140, 23.360, 23.540, 25.860, 27.460, 27.500, 28.100, 28.180,
15 29.400, および 29.480 (度) に主ピークを有する請求の範囲第 32 項記載の結晶。

35. 式 (VI-4) :



(式中、AはCR⁶またはNを表わし、R⁶は水素、置換されていてもよいアルキ
ル、または置換されていてもよいアリールであり、R¹、R²、およびR⁴はそれ
20 ぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアル

コキシ、またはハロゲンである)で示される化学構造を有する異性体の結晶。

36. R^1 および R^2 が水素であり、 R^4 がp-フルオロであり、AがCHである請求の範囲第35項記載の結晶。

37. 単結晶X線回折による結晶パラメータが、単位格子寸法: $a = 11.9003(7)\text{\AA}$,
5 $b = 9.7183(5)\text{\AA}$, $c = 13.2617(8)\text{\AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 109.450(4)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$,
 $V = 1446.2(1)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, 空間群: $P2_1/n$, 密度: 1.439 g/cm^3 である請求
の範囲第36項記載の結晶。

38. 粉末X線回折による回折パターンが、回折角度(2θ) = 8.760, 19.600,
22.080, 23.760, 26.200, 27.580, および 29.080 (度) に主ピークを有する請求
10 の範囲第36項記載の結晶。

39. 粉末X線回折による回折パターンが、回折角度(2θ) = 10.520, 13.860,
15.680, 18.160, 22.840, 26.180, および 28.120 (度) に主ピークを有する、1-[5-(4-
フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イ
ル)プロペノンの異性体の結晶。

15

図 1

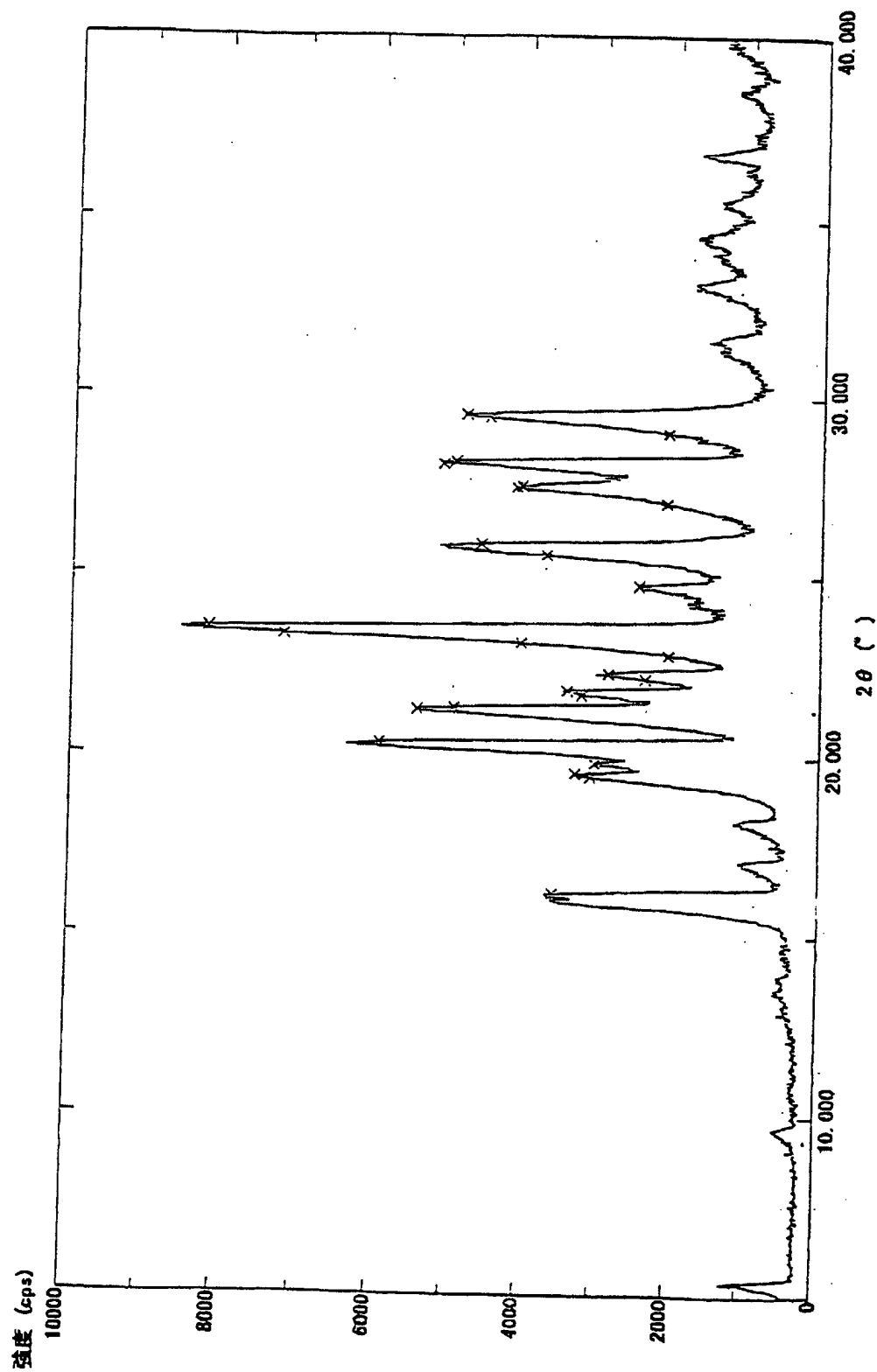
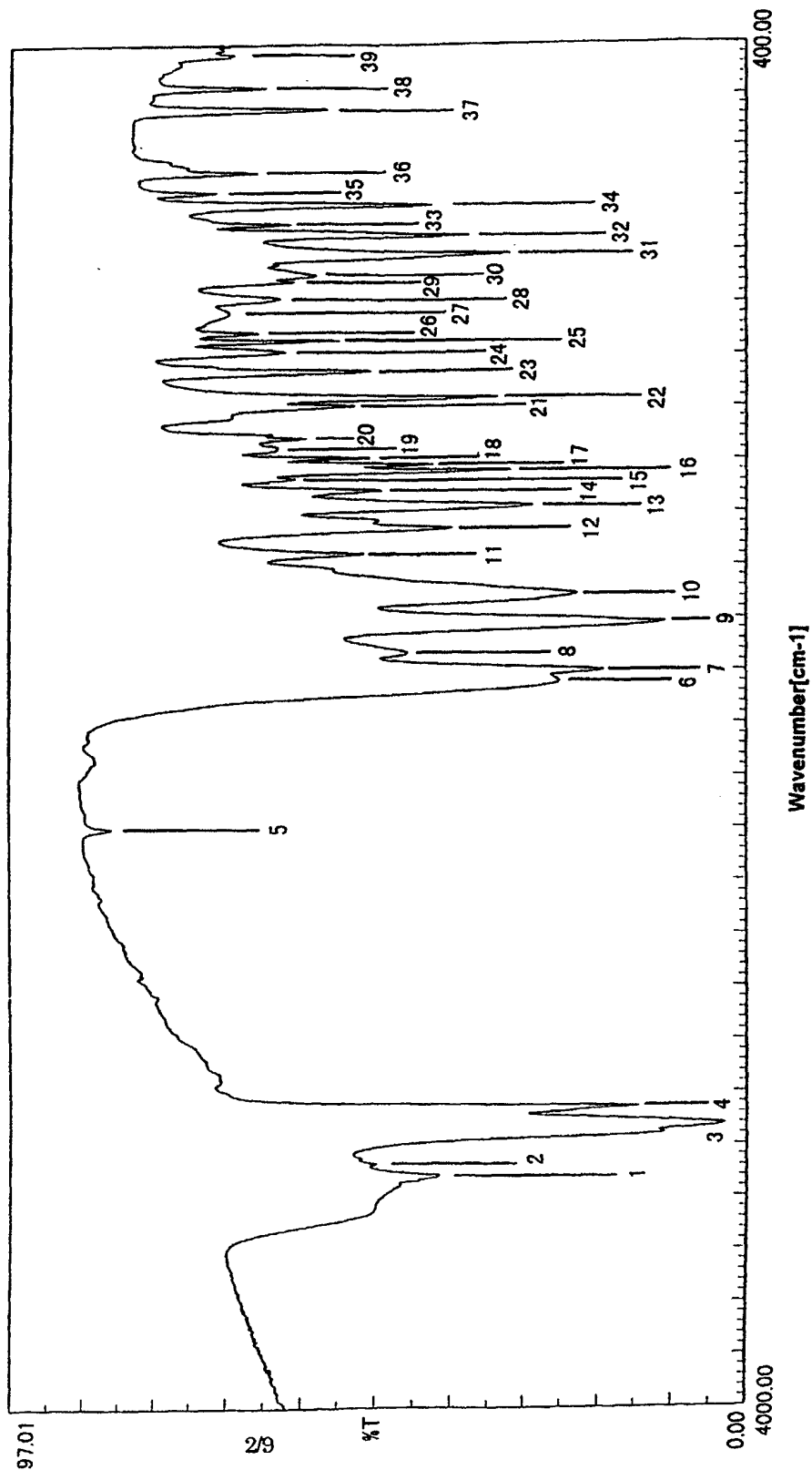


図2



差替え用紙 (規則26)

3

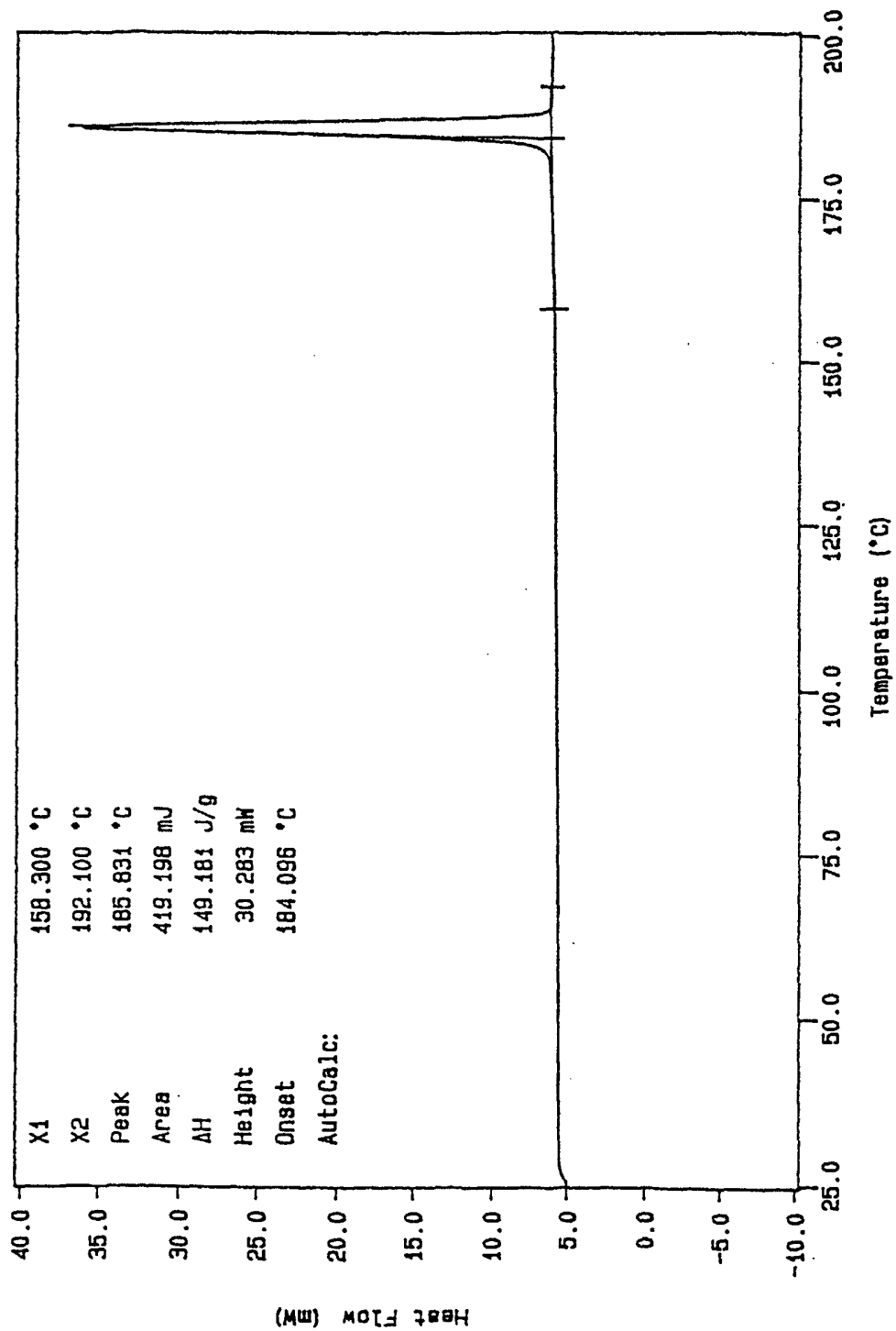


図4

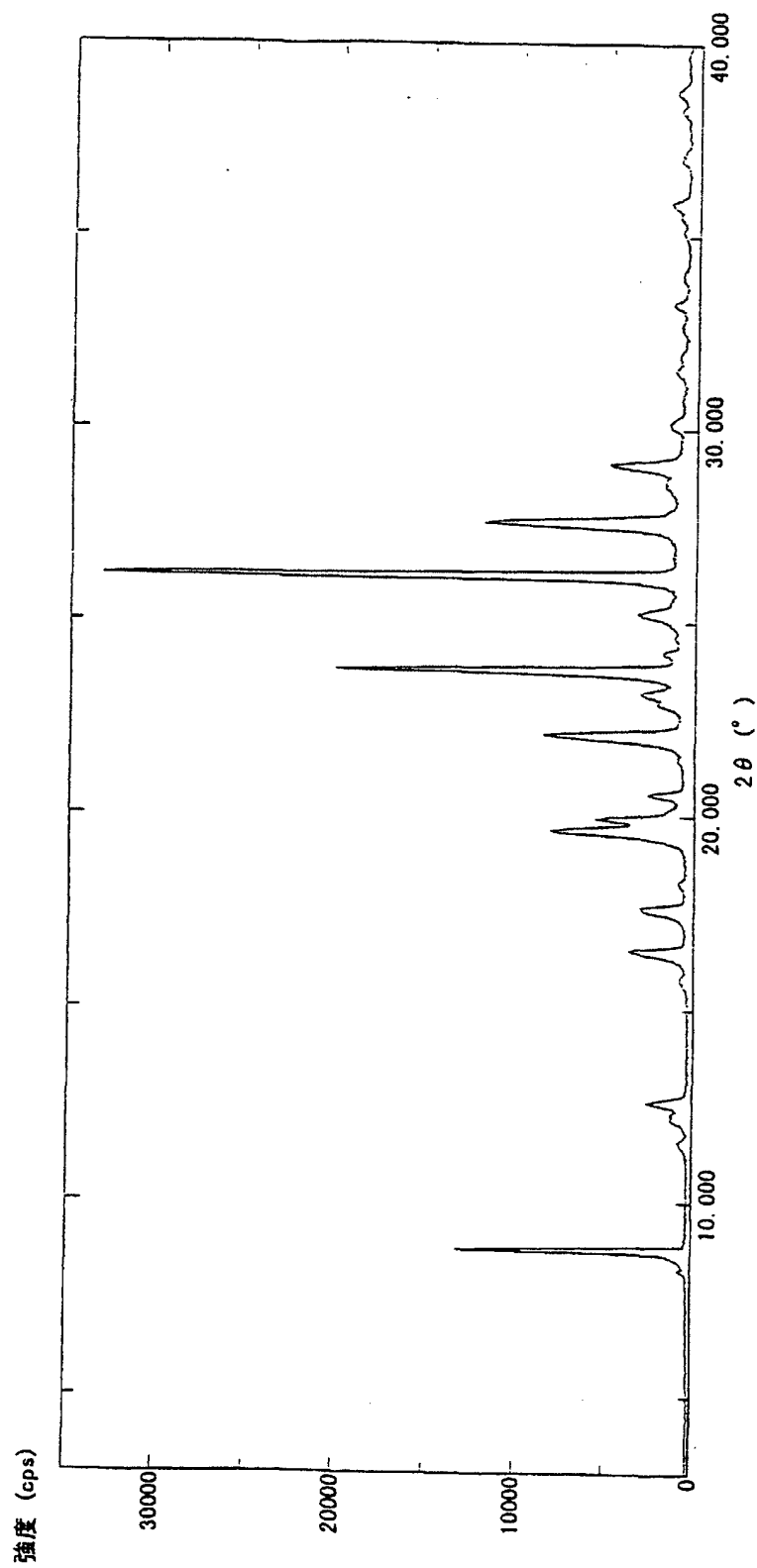
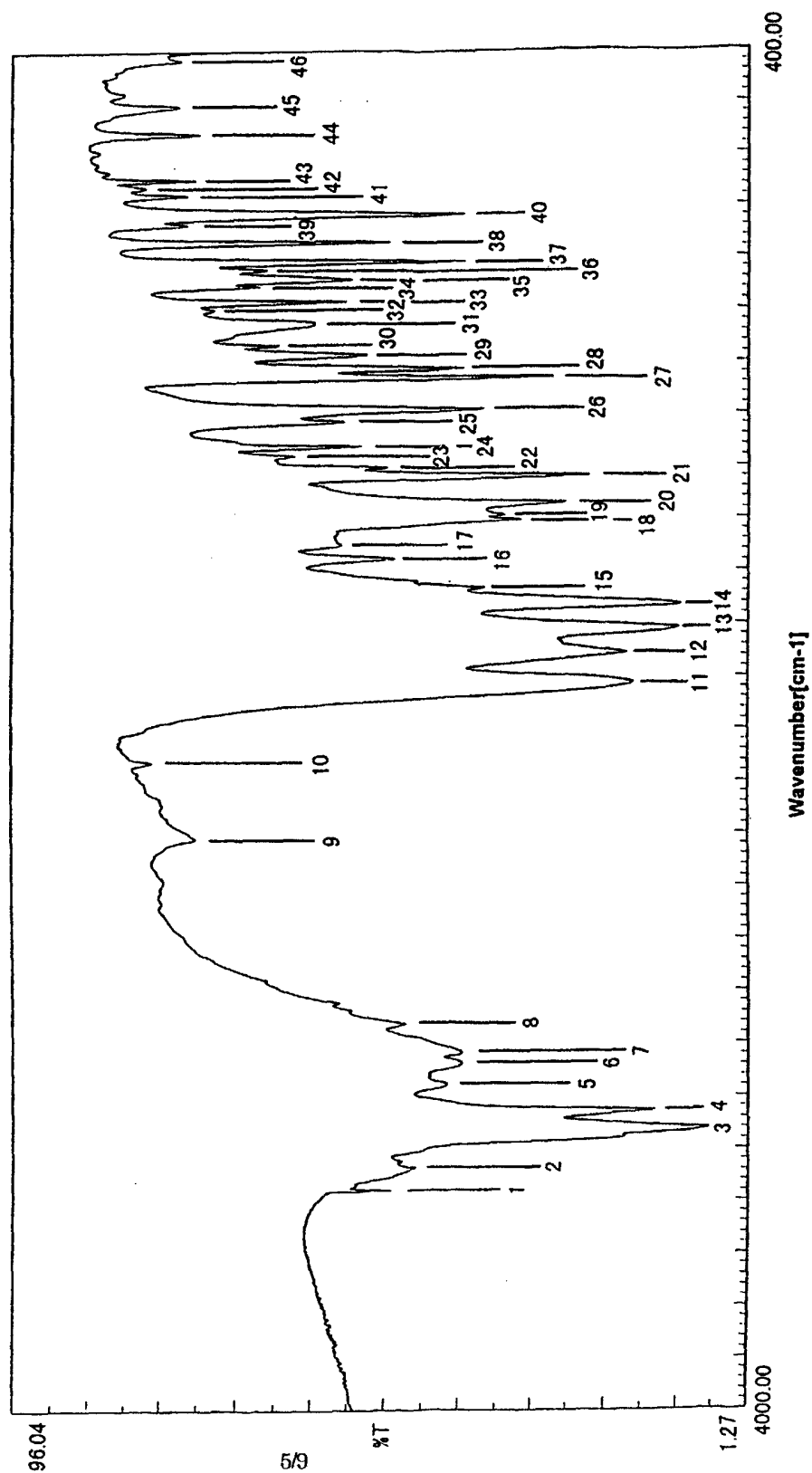
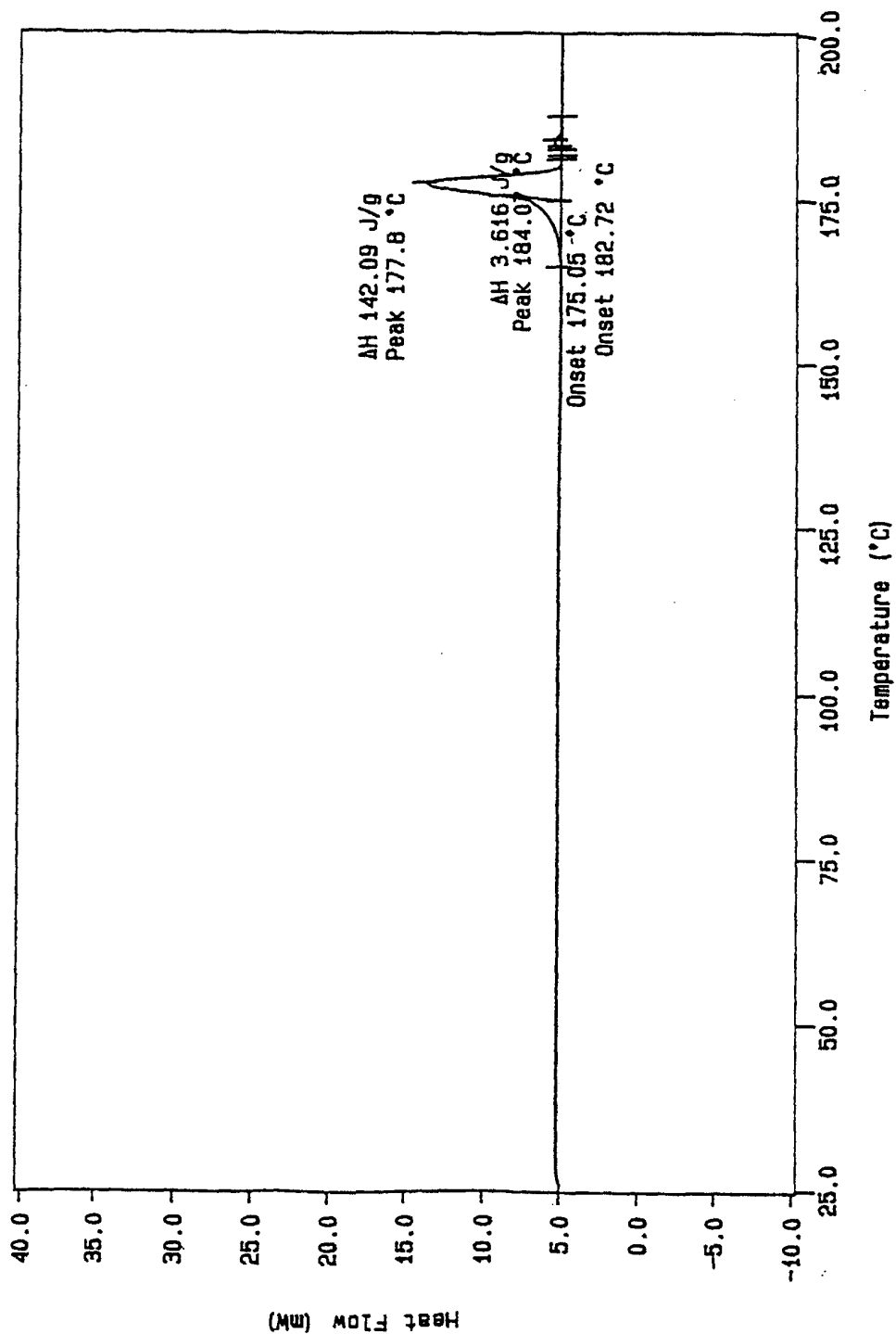
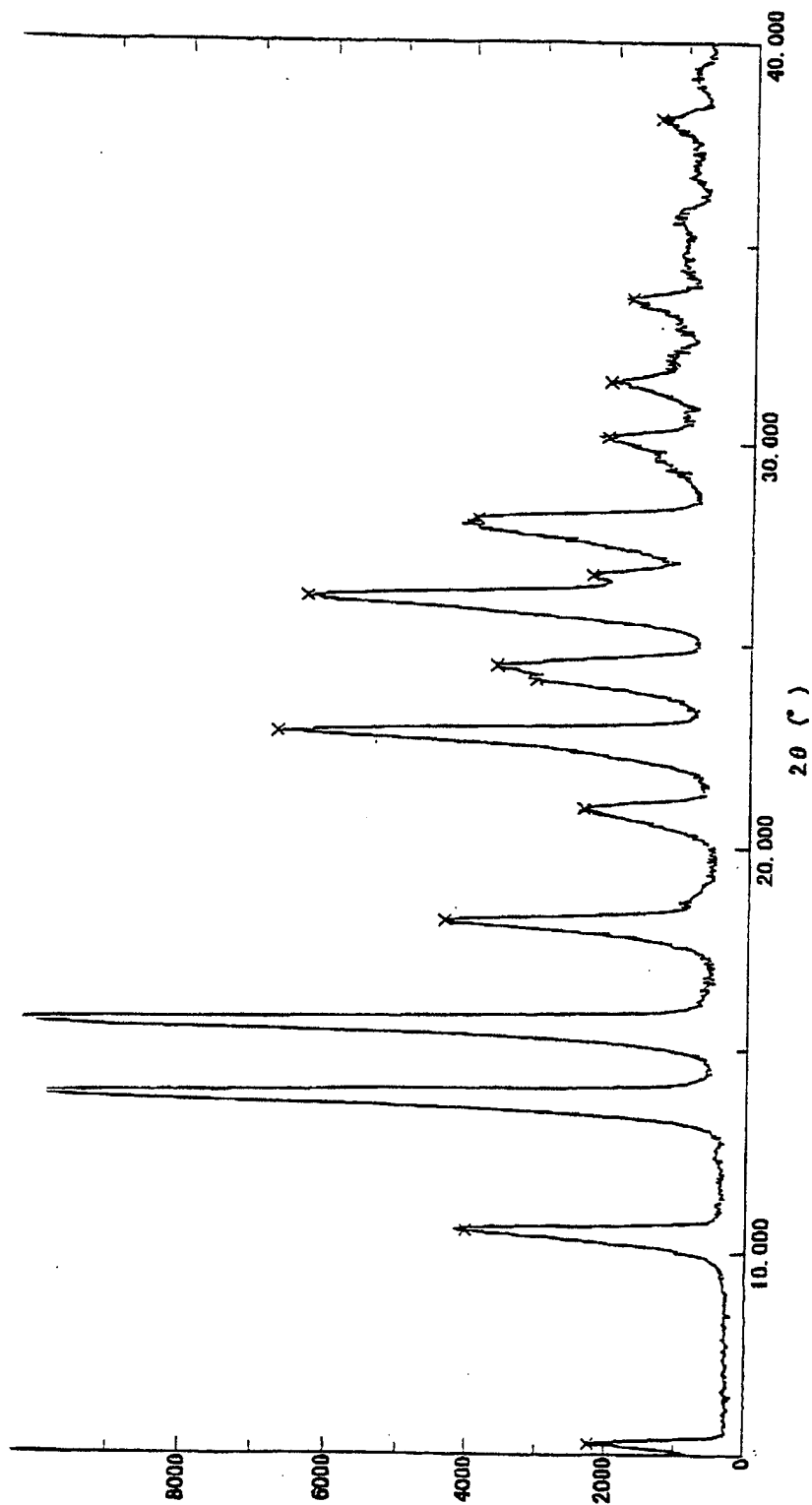


図5



6





8

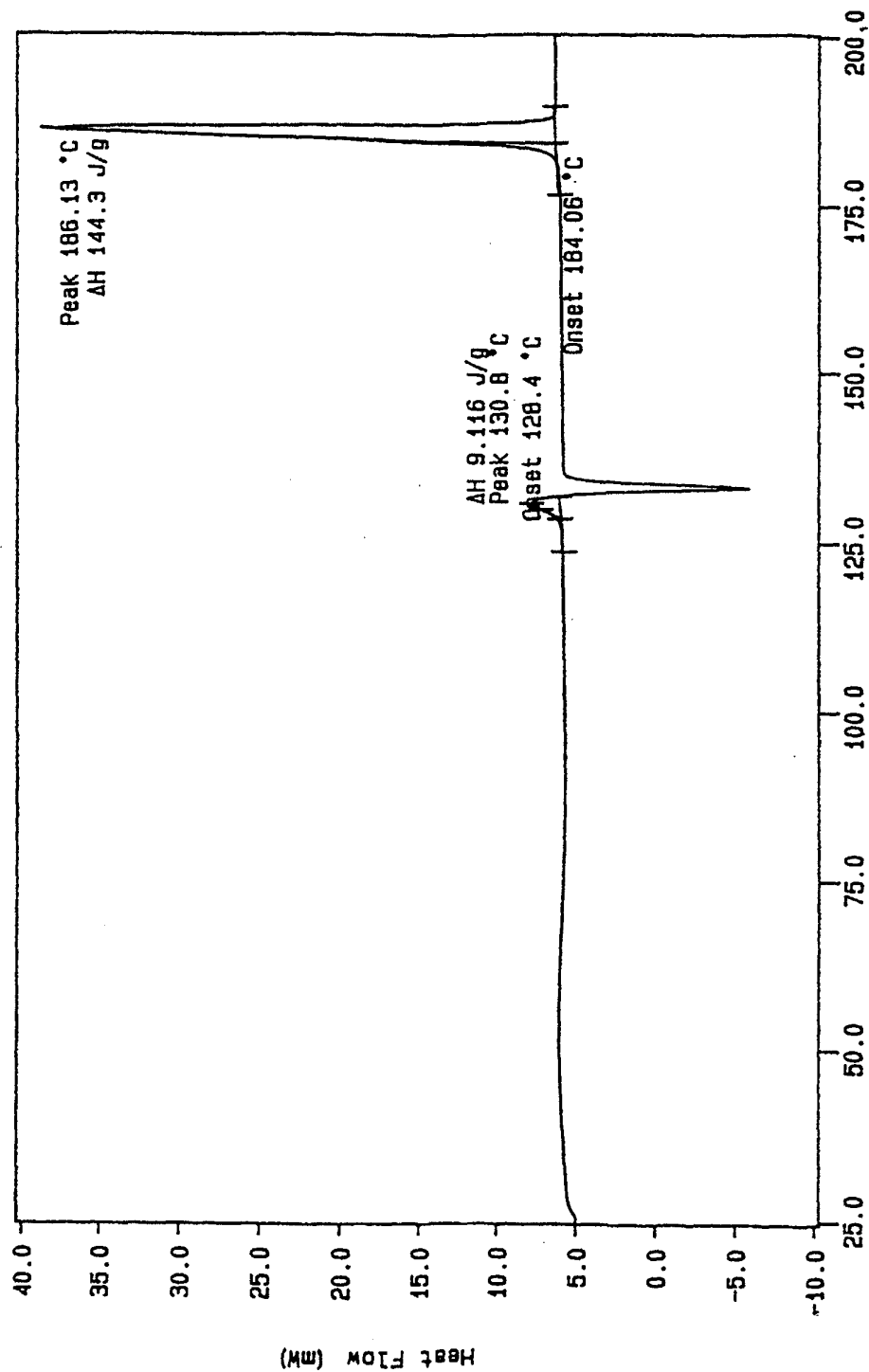
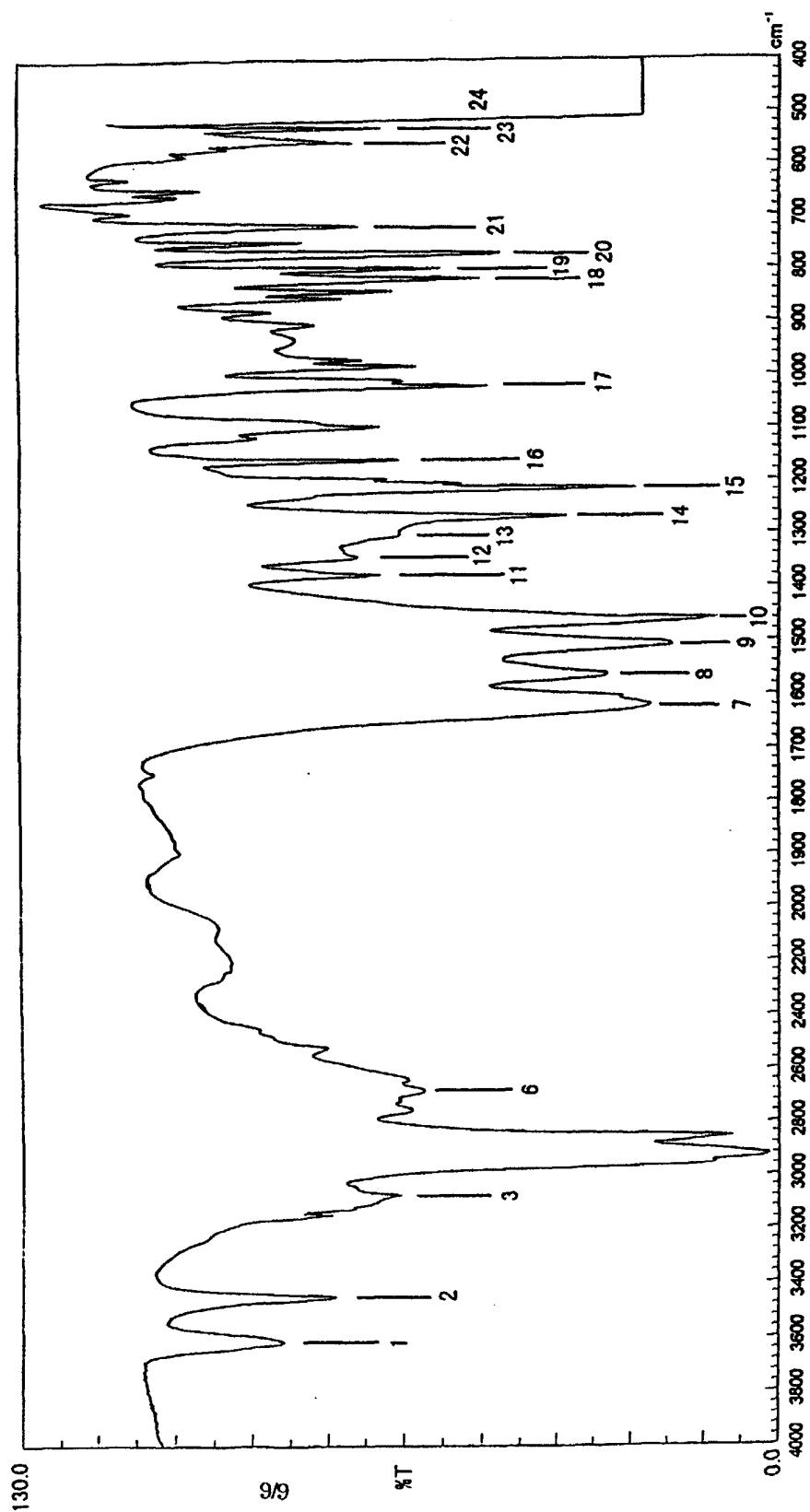


図9



差替え用紙 (規則26)